

Aus dem Institut für Balneologie und Klimaphysiologie
der Universität Freiburg im Breisgau

Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Göpfert

VERÄNDERUNGEN DES PLASMAHISTAMINS WÄHREND UND
NACH BALNEOTHERAPIE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Zahnmedizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt
von
Ingetraud Backhaus
geboren in
Barsinghausen

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543128_0061

Aus dem Institut für Balneologie und Klimaphysiologie
der Universität Freiburg im Breisgau

Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Göpfert

VERÄNDERUNGEN DES PLASMAHISTAMINS WÄHREND UND

NACH BALNEOTHERAPIE

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Zahnmedizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt

von

Ingetraud Backhaus

geboren in

Barsinghausen

1966

Dekan: Prof. Dr. H.U. Zollinger

Referent: Prof. Dr. W. Schmidt-Kessen



DISPOSITION

=====

	Seite
<u>EINLEITUNG</u>	
Die "Mediatorhypothese" in der Balneologie	1
 I. HISTAMIN	 2
=====	
A <u>Hauthistamin</u>	4
1. Gehalt in normaler Haut	4
2. Veränderung nach verschiedenen Reizen	6
B <u>Bluthistamin</u>	10
1. Normaler Histamingehalt	10
a) Zellen	10
b) Plasma	12
2. Änderung des Bluthistamingehalts	13
a) nach verschiedenen Reizen	13
b) bei veränderter Reaktionslage	17
α) bei gesteigerter Reizempfindlichkeit	17
β) bei Allergien	18
c) in der Balneologie	22
3. Die Wirkung von zugeführtem Histamin	25
C <u>Histaminabbau</u>	27
D <u>Histaminausscheidung</u>	31
E <u>Histaminbestimmungsmethoden</u>	32
 II. FRAGESTELLUNG	 34
=====	

III. METHODIK

=====

A	<u>Hydro- bzw. balneotherapeutische Verfahren</u>	35
	1. Kaltbäder	
	2. Heissbäder	
	3. Solebäder	
	4. Kohlensäurebäder	
	5. Schwefelbäder	
	6. Eiswasserarmbäder	
	7. Schwefelbadekur	

B	<u>Versuchspersonen</u>	37
---	-------------------------	----

C	<u>Blutentnahmen</u>	37
---	----------------------	----

D	<u>Histaminbestimmung</u>	39
---	---------------------------	----

	1. Chemische Extraktion des Histamins	39
	2. Biologische Auswertung des Extraktes	41
	a) Vorbereitung des Darmpräparates	41
	b) Messung der Darmkontraktionen	42
	3. Rechnerische Auswertung	43

IV.	<u>ERGEBNISSE</u>	44
-----	-------------------	----

=====

A	<u>Allgemeine Beobachtungen</u>	44
---	---------------------------------	----

B	<u>Plasmahistaminwerte</u>	44
---	----------------------------	----

	1. intraindividuelle Streuung	45
	2. interindividuelle Streuung	45
	3. Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen	46
	1) Kaltbäder	
	2) Heissbäder	
	3) Solebäder	
	4) Kohlensäurebäder	
	5) Schwefelbäder	
	6) Eiswasserarmbäder	
	7) Schwefelbadekur	

V.	<u>DISKUSSION</u>	52
----	-------------------	----

=====

VI.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	55
-----	------------------------	----

=====

VII.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	56
------	-----------------------------	----

=====

VIII.	<u>ANLAGEN</u>	65
-------	----------------	----

=====

EINLEITUNG

Die "Mediatorhypothese" in der Balneologie

=====

Bei Untersuchungen über die Heilwirkung von Bädern und Badekuren ist immer wieder die Frage aufgetaucht, wie die verschiedenen Badewässer einen therapeutisch wirksamen Einfluss auf den Organismus ausüben können. Die unterschiedlichen Eigenschaften der Badeflüssigkeiten wirken mechanisch, thermisch und chemisch auf den Körper ein und führen zu bestimmten Reaktionen des Organismus. Das wichtigste reizvermittelnde Organ ist bei der Balneotherapie die Haut. Wiederholt ist diskutiert worden, dass durch die Badereize in der Haut Substanzen freigesetzt werden, die sich dann auf dem Blutwege im Körper verteilen und so auch an entfernteren Organen die ihnen entsprechenden Reaktionen auslösen können. Diese Vorstellung wurde als "Mediatorhypothese" der Balneotherapie bezeichnet (SCHMIDT-KESSEN 1962). Sie hat dazu geführt, dass die Heilwirkungen von Badekuren in erster Linie in pharmakodynamischen und biochemischen Vorgängen gesucht werden.

Bei der Aufzählung derartiger, unter dem Einfluss des Bades freigesetzter Stoffe haben LEHNER (1929), HOFF (1930), BORNSTEIN (1931), SCHEINER (1932), GOLLWITZER-MEIER (1934), KÜHNAU (1962) und WITZLEB (1962) an erster Stelle das Histamin genannt.

Die vorliegende Arbeit hat sich zur Aufgabe gestellt, nach Anwendung verschiedener Badeformen den Plasmahistaminspiegel von Versuchspersonen systematisch zu untersuchen.

I. HISTAMIN

=====

Histamin erscheint in der Phylogenese bei den Vögeln und Fischen. Bei höheren Lebewesen soll Histamin für die Abwehrmechanismen gegen äussere Reize und bakterielle Infektionen wichtig sein (HALPERN 1961). Histamin kommt als normaler Bestandteil der Gewebe im menschlichen Organismus vor. Fast alles Histamin liegt intrazellulär, der humorale extrazelluläre Anteil beträgt nur 1/100 000 des Gesamtgehaltes (HALPERN 1961). Eine Mitwirkung des Histamins wird bei zahlreichen physiologischen und pathologischen Prozessen diskutiert.

Parenterale Gabe von Histamin führt beim Menschen zur Blutdrucksenkung, zur Erweiterung der Kapillaren, Arteriolen und kleinen Venen, sowie zu einer Zunahme der Kapillarpermeabilität. Die glatte Muskulatur, besonders die der Bronchiolen, wird kontrahiert. Ausserdem regt Histamin die Drüsen- und Darmtätigkeit, vor allem die Säuresekretion des Magens, an. Die intracutane Injektion bewirkt eine Dreifachreaktion: lokale Rötung, sich ausbreitender hyperämischer Hof, lokales Ödem (LEWIS 1928). Dosen von 0,001 mg/kg Körpergewicht verursachen beim Menschen bereits ein Absinken des Blutdrucks und eine deutliche Dilatation der Gefässe im Kopfbereich (HAUSCHILDT 1956). Die Tätigkeit der Fundusdrüsen des Magens wird schon von einem Viertel dieser Dosis angeregt (LECOMTE 1961). Beim Menschen hängt die letale Histamindosis vom Entgiftungsvermögen des Organismus ab. Im allgemeinen gelten jedoch 0,01 - 0,3 mg i.v. und 3- 8 mg subcutan als toxisch und eventuell letal. Meistens tritt der Tod im Histaminschock infolge Kollaps und unzureichender Sauerstoffversorgung ein (HAUSCHILDT 1956).

Unter verschiedenen pathologischen Bedingungen, besonders im anaphylaktischen Schock, nach Verbrennungen und ausgedehnten Gewebszerstörungen, kommt es zu einer Histaminfreisetzung. Die Beteiligung des Histamins an der Entstehung allergischer Reaktionen ist oft beschrieben worden; im übrigen ist seine biologische Bedeutung aber noch ungeklärt.

Bestimmte Substanzen, die sogenannten Histaminliberatoren, führen nach Injektion zu einer Ausschüttung von Histamin aus den Mastzellgranula (LARSSON 1957, LECOMTE 1957, CIGLAR 1958).

A Hauthistamin

1. Gehalt in normaler Haut

Die Diskussion über eine Wirkung des Histamins bei der Balneotherapie ist vor allem dadurch angeregt worden, dass diese Substanz besonders in der Haut freigesetzt wird.

HARRIS (1927) hat zuerst gezeigt, dass Histamin normalerweise in der menschlichen Haut enthalten ist. Brusthaut wurde zerkleinert, mit Alkohol versetzt und in physiologischer NaCl gelöst. Der so gewonnene Extrakt wurde bei verschiedenen Versuchspersonen injiziert. Die auftretende Rötung und Quaddelbildung glich den Hauterscheinungen nach Injektion von Histamin. Durch Vergleich der Wirkungen ermittelte HARRIS den Hauthistamingehalt mit 4,1 μ /g. Auch den Katzenblutdruck beeinflussten die Hautextrakte in gleicher Weise wie Histaminlösungen.

HARRIS (1927) untersuchte Haut von verschiedenen Patienten und gab für die einzelnen Körperregionen folgende Werte an:

Kind	Präputium	16-18	μ /g	(2 Fälle)
Foetus	Brust	16-18	μ /g	(3 Fälle)
Mann	Poplitealregion	8,4	μ /g	(1 Fall)
	Schenkel	8,0	μ /g	(3 Fälle)
Frau	Brust (Mamma-Ca)	6,0	μ /g	(9 Fälle)

Er vervollständigte seine Untersuchungen, indem er die excidierten Hautstückchen am Stratum germinativum teilte und Histaminbestimmungen in Epidermis und Cutis getrennt durchführte. Dabei ergab sich, dass der Hauthistamingehalt in den oberflächlichsten Hautpartien besonders hoch ist, nämlich 24 μ /g. Das ist etwa sechsmal so viel wie in der Cutis und das Vierfache des Hauthistamingehaltes der Gesamthaut.

QUIROGA und Mitarbeiter (1951) fanden in gesunder menschlicher Haut einen Histamingehalt von 15,41-23,98 μ /g

frischer Haut. Ihr Mittelwert 19,36 μ /g entspricht den höchsten Zahlenangaben von HARRIS (1927). Die Bestimmung erfolgte nach der von CODE (1937) angegebenen Methode.

PERRY (1956) gab bei einem Körpergewicht von 70 kg das Gewicht der Haut mit 4 kg an. Da er in einem Gramm Haut einen Gehalt von 8 μ Histamin ermittelte, errechnet sich demnach ein Gesamthistamingehalt der Haut von etwa 30 mg. Leider fehlen in diesem Falle Angaben über die Bestimmungsmethode.

HUCOVIC und Mitarbeiter (1957) bestimmten den Histamingehalt in der Leichenhaut, dabei erhielten sie folgende Ergebnisse:

Nackenhaut	0,18 μ /g - 64,28 μ /g
Daumenhaut	0,02 μ /g - 19,6 μ /g
Bauchhaut	0,05 μ /g - 13,8 μ /g

CRAPS und INDEKBITZIN (1957) machten 21 Bestimmungen (eigene biologische Methode) an gesunder menschlicher Haut und ermittelten Kopf, Hals und Augenlid als besonders histaminreiche Hautstellen.

JOHNSON (1957) fand in der Haut von Oberlid und Oberlippe mit circa 30 μ /g einen höheren Histamingehalt als in der übrigen Körperhaut. Der Durchschnittswert betrug 6 - 8 μ /g, an Stirn und Hals wurden 22 μ /g gemessen. Für seine Bestimmungen (spektrophotometrische Methode nach LOWRY und Mitarbeitern 1954) verwendete JOHNSON Epidermis und Corium, die sorgfältig vom Unterhautfettgewebe freipräpariert waren.

Eine Parallelität zwischen dem Mastzell- und dem Histamingehalt eines Gewebes wurde von RILEY und WEST (1953) beschrieben. Nach HALPERN (1961) sind 60 - 70% des endogenen Histamins in den Mastzellen enthalten. Es liegt hier an Heparin gebunden in den Granula. Bei Histaminfreisetzung ist ein Verschwinden der Granula zu beobachten (RILEY 1956, WEST 1956, WERLE und AMANN 1956).

SMITH (1958) ist der Meinung, dass die Mastzellen gewissermassen als endokrine Zellen kontinuierlich Histamin freisetzen, ohne dass die Zellmembran oder die Zelle selbst dabei zerstört werden; nach Reizung nimmt die Histaminausschüttung zu.

2. Veränderung nach verschiedenen Reizen

Durch die verschiedensten äusseren Einflüsse wird der Histamingehalt der Haut verändert. EISEN und Mitarbeiter (1956) fanden bei Ratten 5 Tage nach Totalbestrahlung (1025r auf die Haut des Rückens und 605 r auf die Bauchhaut) ein Absinken des Hauthistamins. Das Minimum wurde am 10. Tag nach der Bestrahlung erreicht. Die Histaminverarmung verlief parallel mit degenerativen Mastzellveränderungen in der bestrahlten Haut.

TARRAS-WAHLBERG (1937) bestimmte den Hauthistamingehalt nach UV-Bestrahlung (15 - 20 Minuten) bei Katzen und Kaninchen. Durch Vergleich mit dem Histamingehalt symmetrischer, unbestrahlter Hautstücke liess sich zeigen, dass bei Katzen das Hauthistamin innerhalb einiger Stunden oder Tage deutlich abnimmt. Bei Kaninchen wurden dagegen in den ersten beiden Tagen nach der Bestrahlung erhöhte Hauthistaminwerte gemessen, ehe es am 3. - 4. Tag zu einem Absinken des Histamins in der Haut kam.

Auch bei mechanischer Reizung soll eine Histaminfreisetzung erfolgen. Nach HELLEKSTRÖM (1949) ist beim Menschen der Histamingehalt mechanisch gereizter Haut 10 Minuten nach der Stimulierung niedriger als normal (nähere Angaben fehlen).

HOFF (1931) vermutete nach Massage der Rücken- und Extremitätenmuskulatur (15 Minuten lang) die Freisetzung eines histaminähnlichen Stoffes, da die quaddelauslösende Wirkung des Serums der Versuchspersonen

nach der Massage um 47% anstieg und von einem Absinken des Blutdrucks und der Leucocytenzahl begleitet war.

Vielfach wurde die Haut nach thermischer Reizung untersucht. HARRIS (1927) fand unmittelbar nach der Verbrennung in der Katzenhaut noch normale Histaminwerte. Sie sanken jedoch innerhalb einer Stunde auf 50% des Ausgangswertes ab.

LOOS (1931) untersuchte Kaninchenohren, die 4 Minuten lang in Wasser von 54°C eingetaucht worden waren; es entwickelte sich danach eine serös-exsudative Entzündung; 3 - 6 Stunden nach dem Reiz fand sich in den abgetrennten Ohren achtmal so viel Histamin wie in gesunden nicht thermisch geschädigten Ohren. Bei eitriger Entzündung stieg der Histamingehalt des Ohres sogar auf das 40-fache an. Verschwand jedoch bei Benzolvergiftung der grösste Teil der im peripheren Blut vorhandenen Leucocyten, so wurde in den Ohren nur etwa ein Drittel dieser Menge gemessen. Das deutet nach LOOS darauf hin, dass für die Herkunft des Histamins neben den ortsständigen Gewebszellen vor allem die entzündlichen Exsudatzellen in Betracht zu ziehen sind. Die Histaminbestimmungen erfolgten nach Alkoholextraktion und Phosphor-Wolframsäurefällung am Meerschweinchendarm.

ROSENTHAL und seine Mitarbeiter (1957) excidierten an narkotisierten Hunden Hautstücke. Diese wurden über Glaszylinder gespannt, die mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt waren. Die Fellseite der Haut wurde nun mit Wasser verschiedener Temperatur bedeckt. Verbrühen der Haut führte zu einer Histaminfreisetzung in das Diffusat. Hierbei war die Menge des ausgeschütteten Histamins abhängig von der Verbrühungsdauer und -temperatur. Die niedrigste wirksame Temperatur, 55°C, musste zwei Minuten lang einwirken, um überhaupt Histamin freizusetzen. Bei 65°C Reiztemperatur für eine

Dauer von 20 Minuten kam es zu der grössten Histaminausschüttung ($3,0 \mu\text{g}$ Histamin/ $4,5 \text{ cm}^2$ Haut). Bei einer Temperatur von 96°C wurden bereits nach 15 Sekunden messbare Histaminmengen im Diffusat festgestellt.

Auch der Einfluss von Kälte auf die Haut ist untersucht worden. In Versuchen von HARRIS (1927) wurde Katzenhaut mit Chloräthyl erfroren. Direkt nach dieser Reizung entnommene Haut zeigte keine Änderung des Histamingehaltes.

QUIROGA und Mitarbeiter (1951) stellten nach Abkühlung der Haut mit Chloräthyl beim Menschen eine bedeutende Verminderung des Hauthistamingehalts fest.

Da freigesetztes Histamin möglicherweise vom Blut schon abtransportiert werden kann, ist es wichtig zu sehen, wie sich der Bluthistaminspiegel bei thermischer Reizung der Haut verhält. KOSLOWSKI (1963) beobachtete nach experimentellen Verbrennungen beim Versuchstier eine stets gleichlaufende Histaminerrhöhung. Die Histaminämie erreichte ihren Höhepunkt in den ersten drei Stunden nach der Verbrennung und sank dann verhältnismässig stark ab. Die Bluthistaminbestimmungen erfolgten nach der von CODE (1937) angegebenen Methode.

Bei narkotisierten Katzen wurde eine allgemeine Hypothermie durch Oberflächenabkühlung (Eisbeutel) oder extracorporale Abkühlung des Blutes erzeugt. In beiden Fällen registrierten KOLEY und SEN (1958) während der Hypothermie einen Anstieg des Bluthistamins auf etwa 150% des Ausgangswertes und eine Histaminverminderung in Gewebeproben von Haut und Muskulatur (Histaminbestimmung nach CODE 1937). Auch bei wiederholter Unterkühlung stieg der Plasmahistaminspiegel jedesmal an. Nach Wiedererwärmen kam es zu einem Absinken auf die ursprüngliche Höhe oder auch darunter. Häufige Freisetzung von Histamin aus dem Gewebe erschöpft die Speicher; ihre Auffüllung erfolgt langsamer als die Eliminierung des ausgeschütteten Histamins durch den

Stoffwechsel (KOLEY und SEN 1958).

Unmittelbar nach 15 Minuten langer Einwirkung von Kohlendäureschnee auf das ganze Kaninchenohr zeigte sich in Versuchen von ZIEMKE (1949), dass der Bluthistaminspiegel gegenüber dem Normalwert um 50% vermehrt war. Das liess darauf schliessen, dass Histamin schon während der Kälteeinwirkung im gereizten Gebiet freigesetzt wurde. Der Autor glaubt, dass es sich bei dieser Histaminfreisetzung um eine gesetzmässige Reaktion des Körpers handelt, die auch durch andere äussere Reize ausgelöst werden kann.

Da injiziertes Histamin unter anderem auch eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit (BGZ) bewirkt, meint ZETTLER (1951) bei einer verkürzten BGZ Rückschlüsse auf eine Histaminfreisetzung ziehen zu können. Bei Erfrierung einer 8 cm²-grossen enthaarten Fläche des Kaninchenohres mit CO₂-Schnee zeigte sich nach einer Reizdauer von 15 Minuten eine BGZ-Verkürzung auf 63% der Norm. Für eine Histaminfreisetzung könnte die Beobachtung sprechen, dass Antihistaminika umgekehrten Effekt auf die BGZ hatten und nach vorheriger Gabe die klinischen Erscheinungen am Erfrierungsherd milderten.

Aus allen diesen Untersuchungen ist zu entnehmen, dass Histamin im Tierversuch bei extremen Warm- und Kälteizen aus der Haut verschwindet und vorübergehend dann im Blut nachweisbar ist.

Eine Änderung des Histamingehalts wird jeweils schon während der Reizung oder aber kurz danach beschrieben. Genaue Angaben, wie lange der Histaminspiegel erhöht bzw. erniedrigt ist, finden sich in den einzelnen Arbeiten nicht.

B Bluthistamin

1. Normaler Histamingehalt

Der Histamingehalt des Blutes zeigt für die verschiedenen Species sehr unterschiedliche Werte; relativ konstant ist dagegen der Gehalt bei den einzelnen Individuen einer Species (HARWARTH und MC DONALD 1937, VALENTINE 1950). Tageszeitliche Schwankungen des Bluthistamingehalts sind u.W. nicht gegeben.

Aus der Tabelle 1 (siehe Anlage) über die von verschiedenen Autoren ermittelten Werte kann für das menschliche Blut ein durchschnittlicher Histamingehalt von 0,04 μ /ml Vollblut angenommen werden.

a) Zellen

Die Hauptmenge dieses bei der Untersuchung des Vollbluts nachweisbaren Histamins, nach ANREP (1939) 50 - 60%, nach CODE (1952) sogar 70 - 80% des Gesamtgehalts, befindet sich in den Zellen (VALENTINE 1950). Nach BARSOUM und SMIRK (1935) entfallen auf die geformten Elemente des Blutes 0,05 - 0,11 μ /ml, während im Blutplasma 0,002 - 0,10 μ /ml enthalten sind. Die Verteilung auf die einzelnen Zellelemente ist nach GRAHAM (1955) unter normalen Verhältnissen für das gesamte Bluthistamin folgende:

1/2 in den Basophilen
1/3 in den Eosinophilen
1/6 in den Neutrophilen.

Es besteht aber nach Untersuchungen von VALENTINE und Mitarbeitern (1950) vermutlich kein direkter Zusammenhang zwischen Bluthistamingehalt und Eosinophilenzahl; bei verschiedenen Krankheiten steigen beide Werte an, bei anderen zeigen sie unterschiedliches Verhalten.

Auch eine Verbindung zwischen dem Histamingehalt und der Acidophilie eosinophiler Granulocyten scheint nicht zu bestehen (ECKERT und TÖTTERMANN 1950).

Häufig läuft der Histamingehalt des Gesamtblutes parallel zur Leucocytenzahl. Bei chronischer myeloischer Leucämie stieg mit der Zahl der weissen Blutkörperchen der Gesamtbluthistaminspiegel stark an. Mit Werten von durchschnittlich $4 \mu\text{g/ml}$ erreichte er das 100 - 200fache der Norm. Dabei blieb die Verteilung im Blut so, dass auf die Zellen 75 - 90% des Gesamtgehaltes entfielen, 60 - 70% davon waren allein in den Leucocyten enthalten (WENT und REX-KISS 1950).

Nach CODE (1956) ist das Histamin der Basophilen fest gebunden, während das der eosinophilen Granulocyten leicht abgegeben werden kann. Das Histamin soll sich überwiegend in den Mitochondrien der Zellen befinden (GADDUM 1956).

SHIMKIN (1949) wies darauf hin, dass noch nicht geklärt ist, wann und durch welchen Stoffwechselprozess das Histamin in den Leucocyten gebildet wird oder in sie gelangt. Vielleicht wird es schon während der Myelopoese eingelagert (VALENTINE und Mitarbeiter 1950, CODE 1952).

Bei der Regulierung des Histaminspiegels im Gesamtblut scheint die Nebenniere eine wesentliche Rolle zu spielen. MITCHELL und CODE (1954) beobachteten nach Cortisongaben eine verminderte Histaminkonzentration sowohl im Tier- als auch im Menschenblut. Nach Absetzen des Cortisons stieg das Histamin wieder auf normale Werte an. Beim Menschen traten nach Cortison besonders histaminarme eosinophile Zellen auf. Nach Ansicht von CODE und MITCHELL (1957) bewirkt Cortison entweder eine Freisetzung des Histamins aus den schon vorhandenen Zellen, oder es führt zur Ausschüttung neuer histaminarmer Zellen.

b) Plasma

Die Plasmahistaminwerte, die aus der Tabelle 2 (siehe Anlage) hervorgehen, schwanken von 0,001 - 0,08 μ /ml Plasma.

Von BARSOUM und SMIRK (1936) ist die Möglichkeit erwogen worden, dass Plasma in vivo überhaupt kein Histamin enthält, sondern dass dieses erst durch schädigende Einflüsse bei der Blutentnahme und -aufbereitung aus den Zellen freigesetzt wird. Allerdings fanden die beiden Autoren Histamin in der Edemflüssigkeit Herzkranker.

EMMELIN (1945) stellte folgende Überlegung an: wenn das Plasmahistamin, dass in vitro bestimmt wurde, aus den Zellen freigesetzt würde, müssten die Plasmawerte für Histamin bei konstantem Blutspiegel erheblichen Schwankungen unterworfen sein; denn es ist nicht anzunehmen, dass bei verschiedenen Blutentnahmen, selbst unter gleichen Entnahmebedingungen, die gleiche Zahl von Zellen geschädigt wird. Da aber Histaminbestimmungen nach Meinung von HARWARth und MC DONALD (1937) sowie EMMELIN (1945) einen relativ konstanten Wert im Plasma ergeben, nehmen die Autoren an, dass es auch in vivo im Blut zirkuliert und durch einen bestimmten Regulationsmechanismus konstant gehalten wird.

Nach ANREP (1939) besteht kein Unterschied zwischen dem Histamingehalt im Plasma und im Serum. Das Histamin der korpuskularen Anteile des Blutes wird von diesen festgehalten und nur unter besonderen Umständen in das Serum oder Plasma abgegeben (ANREP 1939). Andererseits nehmen die Zellen nur Histamin aus dem Plasma auf, wenn dessen Histaminkonzentration ihre eigene überschreitet (VALENTINE 1950).

2. Änderung des Bluthistamingehalts

a) nach verschiedenen Reizen

Die Untersuchungen des Bluthistaminspiegels nach thermischen Reizen sind bereits im Zusammenhang mit dem Hauthistamin beschrieben worden (Seite 6 - 9).

Aber auch die anhaltende Induktionsstromreizung des N. tibialis an der Kaninchenpfote führte zu einer Histaminerhöhung im Blut während des Reizes (RYVKINA und KUNETZOVA 1957).

In Versuchen von ANREP und BARSOUM (1935) hatte dagegen die Stimulation vasomotorischer Nerven beim Hund keinen Einfluss auf den Bluthistaminspiegel.

IBRAHIM und Mitarbeiter (1951) reizten bei Katzen die peripheren Stümpfe der durchtrennten Hinterwurzeln in der Lumbalregion mit faradischen Stromstössen. Im arteriellen Blut trat überhaupt keine Veränderung auf. Auch im Muskel liess sich keine Abweichung der Histaminwerte nachweisen. Sie beobachteten aber eine stärkere Hautdurchblutung und einen erhöhten Histamingehalt im abströmenden Blut der Haut. Kurz nach dem Reiz war der Histaminspiegel im venösen Blut noch etwas erhöht, er sank dann aber schnell wieder auf normale Werte.

ANREP und BARSOUM (1935) fanden normalerweise keine Differenz zwischen dem Histamingehalt im arteriellen und im venösen Blut. Nur beim Hund zeigte sich in Ruhe bei um die Hälfte verminderter Durchblutung des M. gastrocnemius ein Histaminanstieg im venösen Blut. Es liess sich aber kein strikter Zusammenhang der drei Grössen, arterieller, venöser Histaminspiegel und Blutdurchfluss feststellen.

LUDANY und Mitarbeiter (1952) beobachteten bei Hunden eine Erhöhung des Blut- und Plasmahistamins im Depot-

blut der Milz auf das Siebenfache der Normwerte. Massage der Milz ergab jedoch normale Histaminwerte im Milzblut.

Bei rhythmischer Kontraktion des M. gastrocnemius zeigte sich beim Hund eine Histaminfreisetzung ins venöse Blut, die bei maximalem Tetanus ihren Höhepunkt erreichte (ANREP und BARSOUM 1935). DUNER und PERNOW (1958) untersuchten bei 15 gesunden Personen im Alter von 20 bis 40 Jahren den Histamingehalt im Blut und die Leucocytenzahlen in Abhängigkeit von der Muskelarbeit. Sie fanden bei Männern (15 - 20 mkg/sec) und Frauen (10 - 13 mkg/sec) einen signifikanten Anstieg beider Werte. Die Blutentnahme erfolgte über einen Katheter aus der A. brachialis. Histamin wurde nach einer eigenen biologischen Methode der Verfasser bestimmt. Vor der Muskelarbeit betrug der Histamingehalt durchschnittlich $0,042 \pm 0,007 \mu\text{g/ml}$, bei maximaler Anstrengung stiegen die Werte auf $0,067 \pm 0,007 \mu\text{g}$ im ml Vollblut an. In 5 Fällen erfolgte eine getrennte Bestimmung von Histamin in Blutzellen und Serum, es fand sich ein signifikanter Anstieg in beiden Fraktionen. Der Leucocytengehalt vermehrte sich von 5700 ± 620 auf $8800 \pm 860 \text{ Zellen/cm}^3$ Blut.

Nach GRAF (1949) sind kongenitale Herzkrankheiten mit Cyanose von einem hohen Histamingehalt des Blutes begleitet. Dagegen konnte im Hypoxämietest (7 - 9% O_2 , 15 min) bei gesunden Erwachsenen keine Zunahme des Bluthistamingehaltes gemessen werden.

PETTAY (1950) stellte im Erwachsenenblut nach Durchströmen desselben in vitro mit Stickstoff im Plasma Histaminwerte fest, die das Siebenfache der Norm erreichten.

Auch im Plasma aus der V. umbilicalis fand PETTAY (1950) bei Neugeborenen eine leichte Histaminerhöhung, die er durch den Sauerstoffmangel während der Geburt erklärt.

Zahlreiche Tierversuche beschäftigen sich mit der Abhängigkeit des Histaminspiegels von der Sauerstoffzufuhr. Bei Mäusen, die durch zunehmenden Sauerstoffmangel getötet wurden, war der Histamintotalgehalt 3-mal so hoch wie bei den Kontrolltieren (GKAF 1949). Meer-schweinchen zeigten nach 6-stündigem Aufenthalt in 95%igem Sauerstoff zwar eine Histaminanreicherung in den Lungen, aber einen unveränderten Blutspiegel (LAMARCHE und DEMANCHE 1956). Keiner dieser Autoren sagt etwas über die Ursache des hypoxämischen Histaminanstiegs aus.

Die Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen O_2 -Mangel und Histamingehalt könnten insofern eine mögliche Beziehung zur Balneologie aufweisen, als die Heilwässer, besonders die Thermen -im Gegensatz zum normalen Oberflächenwasser- alle sauerstofffrei sind. SCHMIDT-KESSEN (1962) weist darauf hin, dass die Epidermis im Thermalbad also nicht wie normalerweise percutan mit O_2 versorgt werden kann.

Zum Verständnis der Wirkung des im Organismus freigesetzten Histamins können möglicherweise Versuche dienen, die den Einfluss injizierten Histamins auf den Sauerstoffverbrauch zeigen. APALAHJTI und PIHA (1954) beschrieben folgenden Versuch an Ratten: In der Haut des Halses setzten sie ein grösseres Depot von Histaminhydrochlorid, das im Laufe von acht Tagen langsam resorbiert wurde. Die Umgebungstemperatur betrug $22^{\circ}C$. 2 - 5 Stunden nach der Injektion nahm der Sauerstoffverbrauch der Versuchstiere ab und erreichte sein Minimum (50%) nach 50 Stunden. Mit Verschwinden des Histamindepots wurde der Sauerstoffverbrauch wieder normal. Interessant war die Beobachtung, dass bei einer Aussentemperatur von $18^{\circ}C$ keine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs auftrat. Nach Ansicht der Verfasser erweiterte Histamin die Hautkapillaren und erhöhte damit den Wärmeverlust des Körpers bei niedriger Aussentemperatur.

Um die Temperatur des Körpers trotzdem konstant zu halten, brauchte der Organismus eine grössere Menge Sauerstoff. APALAHJATI und PIHA (1954) nahmen in der Narkose eine gestörte Thermoregulation an und arbeiteten deshalb an nicht narkotisierten Tieren. Jedoch zeigten Versuche von FABINYI-SZEBEHELI und SZEBEHELI (1952) mit Tieren in Urethannarkose teilweise übereinstimmende Ergebnisse. Bei 22°C Raumtemperatur sank nach Histamininjektion die Körpertemperatur bei Ratten und Mäusen um 1 - 3°C, während sie bei 33°C Aussentemperatur um 1°C anstieg. Allerdings war bei diesen Versuchen die hohe Umgebungstemperatur von einer Zunahme des Sauerstoffverbrauchs um 50% begleitet. Antihistaminika konnten die Stoffwechsel- und Temperaturerhöhung völlig unterdrücken.

Eine Erhöhung der Hautdurchblutung und der Wärmeabgabe des Körpers sowie das Absinken der Körpertemperatur waren auch in Versuchen von ISSEKUTZ und Mitarbeitern (1950) nach Histamininjektion bei weissen Mäusen zu beobachten.

LE BLANC und ROSENBERG (1957) prüften die Wirkung von Kälte auf die Mastzellzahl. Ratten wurden bei Temperaturen von 2°C und 6°C gehalten. Nach 14 Tagen waren die perivaskulären Mastzellen im Mesenterium stark vermehrt, während im Blut eine Abnahme zu verzeichnen war. Nach 4 Wochen Kälteakklimatisierung erreichten die perivaskulären Mastzellen wieder normale Werte. In der Bauchhaut war nach zwei und vier Wochen eine Zunahme der Mastzellen festzustellen. Ein Absinken der Mastzellen in der Haut des Ohres wurde als lokaler Kälteschaden gedeutet. Bei kälteakklimatisierten Tieren (28 Tage bei 6°C) war das Absinken der Körpertemperatur nach Histamininjektion oder Gabe von Chlorpromazin, das eine Hypothermie verursacht, sehr viel geringer.

GRAF (1957) kam zu dem Ergebnis, dass Injektionen von Histamin beim Menschen die Tiefentemperaturen von Magen, Leber und Rektum herabsetzten, da sie an der Haut zu einem Temperaturanstieg und zu einer erhöhten Wärmeab-

gabe führen; dementsprechend kann bei äusserlicher Hitzeeinwirkung nach Histamin ein Absinken der Tiefentemperatur verhindert werden.

b) Änderung des Bluthistamingehalts bei veränderter Reaktionslage

1) bei gesteigerter Reizempfindlichkeit

INDERBITZIN und DOBRIC (1959) sind der Meinung, dass die Grösse der Histaminfreisetzung in der Haut in einem gewissen Zusammenhang mit der cellulären Infiltration steht. Die Bluthistaminwerte sind aber nicht generell bei allen Hautkrankheiten erniedrigt. So fanden SCHULZ, CODE und BRUNSTING (1959) nur bei 12 von 36 Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten im Vergleich zu dem Histaminspiegel Gesunder einen bemerkenswerten Anstieg der Histaminkonzentration im Blut auf Werte von 0,10 - 0,15 γ Histaminbase/ml Blut (Bestimmung nach der Methode von CODE). Bei zwei Kindern mit nicht genauer beschriebenem Ekzem wurden 0,07 - 0,09 γ im ml Blut gemessen (LUBSCHEZ 1950, eigene chemische Bestimmungsmethode).

HOLZAPFEL (1930) vermutete, dass bei Patienten mit Dermographia elevata nach mechanischer Reizung der Haut eine Substanz aus der Haut in den Kreislauf und damit ins Blut überginge. Die lokale Freisetzung an der Reizstelle war am Auftreten von Quaddeln erkennbar. Subjektives Hitzegefühl und starke Rötung der ganzen Haut -auch in nicht gereizten Gebieten- deuteten darauf hin, dass der Stoff auf die Vasomotorik des gesamten Körpers wirkte. Intracutane Injektion des Patientenserums erzeugte bei kranken und gesunden Versuchspersonen wesentlich grössere Quaddeln und ausgedehntere hyperämische Höfe als Injektionen mit Normalserum. Wegen der Ähnlichkeit mit den Hauterscheinungen nach Histamininjektion vermutete HOLZAPFEL zunächst Histamin oder einen histaminartigen Stoff im Blut der Patienten. Jedoch zeigte

sich, dass die im Blut vorhandene wirksame Substanz keinen Einfluss auf den sehr histaminempfindlichen Blutdruck der Katze nehmen konnte.

HOFF (1931) fand bei Patienten mit Dermographia elevata ebenso wie bei Gesunden 10 Minuten nach mechanischer Reizung eines grossen Hautbezirks eine Zunahme der quadrelauslösenden Wirkung des Blutserums um 40 - 46%. Bei Dermographia-elevata-Kranken traten ausserdem während der Reizung deutliche Allgemeinerscheinungen auf: subjektives Hitzegefühl, Hyperämie des Gesichtes, Blutdruckschwankungen, Leucocytensturz und eine verlangsamte Blutsenkungsgeschwindigkeit. Wegen dieser klinischen Beobachtungen nahm HOFF (1931) bei den Patienten mit Dermographia elevata die Freisetzung eines histaminähnlichen Stoffes ins Blut an.

KALK (1929) beobachtete bei Dermographia-elevata-Kranken nach dem Bürsten der Rückenhaut (10 Minuten lang) eine gesteigerte Säuresekretion des Magens, die er als Folge einer Histaminfreisetzung ansah.

β) bei Allergien

Im Bestreben Klarheit über die Rolle des Histamins beim allergischen Geschehen zu bekommen, wurde vielfach der Histamingehalt des Blutes bzw. der Organe von Allergikern bestimmt, ohne dass einheitliche Resultate erhalten wurden.

Nach HAUSCHILDT (1956) ist der anaphylaktische Schock "die Folge einer Allergen-Antikörper-Reaktion, und zwar mit den fixierten bzw. zellständigen Antikörpern, welche zum Freiwerden von Histamin und histaminähnlichen Stoffen führt. Diese sind für die Symptome des anaphylaktischen Schocks verantwortlich."

INDERBITZIN und DOBRIC (1959) erzeugten bei Ratten durch passive Sensibilisierung einseitige anaphylak-

tische Erscheinungen an der Bauchhaut. In der Regel sank der Histamingehalt der Haut nach 1 - 2 Stunden auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes ab; dann stieg er wieder an und erreichte sein Maximum, etwa das 1 1/2-fache des Ausgangswertes, nach 24 - 48 Stunden. Die Kontrollseite zeigte keine sichtbaren Reaktionen, obwohl der Histamingehalt hier wider Erwarten den gleichen Änderungen unterworfen war. Auf beiden Seiten war eine Degranulation der Mastzellen zu beobachten. Die Autoren bezweifeln auf Grund ihrer Beobachtungen, dass bei der Hautanaphylaxie freiwerdendes Histamin der Mediator der klinischen Erscheinungen ist, da das durch lokale Antigen-Antikörper-Reaktion entstandene Ödem nicht durch Antihistaminika zu beeinflussen war.

An Baumwollarbeitern mit Asthma-bronchiale-Erkrankungen, die durch Allergie gegen Baumwollstaub verursacht waren, bestimmten HARWARTH und MC DONALD (1937) bei wiederholten Blutentnahmen wechselnde Histaminwerte (Bestimmungsmethode nach BARSOUM und GADDUM). Diese waren nach Ansicht der Autoren abhängig davon, wie intensiv die Arbeiter dem Staub ausgesetzt waren und wieviel Zeit seit dem letzten Asthma-Anfall verstrichen war. Teilweise wurde ein Anstieg des Bluthistaminspiegels auf fast das Doppelte des Normwertes beobachtet, der mit 0,03 - 0,04 μ g im ml angegeben wurde.

HELLERSTRÖM (1949) beschrieb bei fünf allergischen Patienten während eines spontanen Urticaria-Anfalls eine merkliche Senkung des Hauthistamingehalts, der in symptomfreien Intervallen wieder auf normale Werte anstieg. Im Anfall sank auch der Bluthistaminspiegel (keine Zahlenangaben). HELLERSTRÖM (1949) macht jedoch geltend, dass man eigentlich einen erhöhten Histaminspiegel im Blut erwarten müsste, da in der Haut freigewordenes Histamin vom Blutstrom aufgenommen wird. Der Autor betont, dass sich der allergische Prozess, der dem Urticaria-Anfall zugrunde liegt, wahrscheinlich nicht nur

in der Haut, sondern auch im Blut abspiele. Er zitiert KATZ und CHOEN (1941), die *in vitro* beim Zusatz von Antigenen zum Blut eine Histaminfreisetzung aus den Blutzellen ins Plasma beobachteten. Da auch intravenös injiziertes Histamin sehr schnell ausgeschieden wird, ist nach HELLERSTRÖM (1949) anzunehmen, dass die Bluthistaminsenkung dadurch verursacht wird, dass zwar von der Haut und von den Blutzellen Histamin ins Plasma abgegeben, aber von dort sehr rasch eliminiert wird.

In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten über die Kälteallergie. Bei Gesunden kommt es erst nach längerer Einwirkung von Temperaturen, die unter 10°C bzw. über 45°C liegen, zu thermischer Schädigung der Haut. Wenn eine thermische Allergie besteht, reagieren die Patienten aber schon bei Abkühlung der Haut auf $18 - 23^{\circ}\text{C}$ oder bei Einwirkung von $39 - 42^{\circ}\text{C}$ Wärme mit urticariellen, erythematösen oder ekzemartigen Hauterscheinungen (RAYKA, 1950).

LEHNER (1929) beobachtete bei Kranken mit Kälteallergie bei Temperaturen unter 15°C das Auftreten von Urticaria, Juckreiz, Schwellung und Rötung der Haut, Quaddelbildung und Kopfschmerz. LEHNER (1929) glaubte, dass diese Erscheinungen durch die Vermittlung eines Stoffes hervorgerufen wurden, der in den Gewebszellen entstanden war und in das Blut abgegeben wurde. Über die chemische Natur dieser Substanz gab LEHNER (1929) keinerlei Erklärung. Der Beweis für die humorale Ausbreitung des Stoffes ergab sich aus Versuchen, bei denen die gereizten Körperteile durch Stauung aus dem Kreislauf ausgeschlossen wurden. Dann traten keine Allgemeinerscheinungen auf. Die quaddelauslösende Wirkung des Allergikerserums war mit dem Serum am stärksten, das 30 Minuten nach einer 5 - 6 Minuten dauernden Reizung der Haut durch Auflegen von Eis gewonnen war. Der passive Übertragungsversuch war mit dem Patientenserum möglich.

HORTON und Mitarbeiter (1936) berichten über 22 Patienten mit Kälteallergie. Nach dem Eintauchen der Hände in Wasser von 8°C (6 Minuten) traten zunächst lokale Hauterscheinungen, dann aber umfangreiche allgemeine Symptome auf. Bei einem Patienten kam es nach 4 Minuten langem Eintauchen der Hände in Wasser von 11°C sogar zum Kollaps. Die Ähnlichkeit der Symptome mit den Erscheinungen nach einer Histamininjektion veranlassten HORTON (1936) zu der Vermutung, dass bei der Kälteallergie Histamin aus der Haut ins Blut abgegeben würde.

ILLIG (1953) fand bei reiner Kälte-Kontakt-Urticaria, dass extreme Temperatureinwirkungen die Entstehung des urticariellen Ödems hemmen; Kälte (unter 18°C) nur während der Dauer der Einwirkung, Wärme (über 45°C) sogar endgültig. ILLIG (1953) bezweifelt eine Histaminfreisetzung während der lokalen Abkühlung bei reiner Kälte-Kontakt-Allergie, da niemals eine Ausbreitung der Hauterscheinungen (z.B. Tochterquaddeln) beobachtet wurden. Diese findet nur bei einer Kombination mit einer dermographischen oder humoral ausgelösten Urticaria statt. Wenn die urticarielle Reaktion einfach die Folge einer Histaminfreisetzung wäre, müssten auch alle klinischen Erscheinungen gleichmässig durch Antihistaminika beeinflusst werden können.

LECOMTE (1960) berichtet über zwei Patienten mit Kälteallergie. In den Versuchen mussten sie den Unterarm 20 Minuten lang in schmelzendes Eis eintauchen. Schon während des Bades kam es zu lokalen Erscheinungen, die sich zunehmend verstärkten: Rötung, Juckreiz, Pustelbildung und ödematöse Anschwellung des gebadeten Körperteils. Das Erythem verschwand 30 Minuten nach dem Bad, das Ödem wurde in 24 Stunden resorbiert. Zwei Minuten nach dem Bad traten deutliche Allgemeinerscheinungen auf: Hitze im Kopf- und Gesichtsbereich, Erythem, Anstieg des arteriellen Blutdrucks und starke Kopfschmerzen. Diese Symptome klangen nach 10 Minuten

schlagartig ab. Sie werden ebenso wie die Sekretion eines erheblich saureren Magensaftes und ein Anstieg des Bluthistamins von 0,017 auf 0,025 γ /ml von LECOMTE (1960) als Zeichen einer Histaminfreisetzung gewertet. Antihistaminika bewirkten eine Besserung der klinischen Erscheinungen. Der passive Übertragungsversuch mit dem Serum dieser Patienten führte beim Gesunden nicht zur Reaktion.

c) Änderung des Bluthistamingehalts in der Balneologie

Klinisch lassen sich Übergänge zwischen dem Krankheitsbild der ausgeprägten thermischen Urticaria und der normalen Reaktion der Haut feststellen; dieses ist aber kein Beweis dafür, dass auch beim Gesunden Histamin und ähnliche Substanzen durch Badereize in der Haut frei werden.

BORNSTEIN (1931) hat als erster die Hautrötung im Kohlen-säurebad auf die Entstehung eines gefässerweiternden Stoffes in der Haut zurückgeführt; dieser sollte nach seiner Meinung während des Bades langsam in das strömende Blut übergehen. SCHEINER (1932), ein Schüler BORNSTEINS, versuchte diesen Vorgang auch objektiv zu erfassen. SCHEINER liess seine Patienten 15 Minuten in der Bad Oeynhausener CO₂-Quelle Nr.1 bei 33°C baden. Vor und unmittelbar nach dem Bad wurde Venenblut entnommen. Wenn das Serum dieser Proben anderen Versuchspersonen vorsichtig intracutan injiziert wurde, kam es zu einer Quaddelbildung, die wesentlich ausgeprägter mit dem nach dem Bad gewonnenen Serum war. Mit Eigenserum fand keine Reaktion statt. Deshalb kann hier nach SCHMIDT-KESSEN (1962) auch nicht Histamin selbst, sondern höchstens ein Histaminliberator übertragen worden sein. Vor allem ist nicht ausgeschlossen, dass der quaddelerzeugende Stoff erst nach der Blutentnahme in vitro entstanden ist (SCHMIDT-KESSEN 1962). SCHEINER

sah jedoch in seinen Versuchen eine Bestätigung der BORNSTEINSchen Auffassung, dass im CO_2 -Bad ein vasodilatatorisch wirkender Stoff frei wird. Um die Immunität gegenüber dem Reiz mit Eigenserum zu erklären, nahm SCHWEINER (1932) an, dass diese Substanz eine kompliziertere Struktur als Histamin habe.

LEWIS (1928) machte für die Hauthyperämie im heissen Bad Histamin oder einen histaminähnlichen Stoff, eine sogenannte H-Substanz, verantwortlich. Das Histamin sollte durch den thermischen Reiz in der Haut freigesetzt werden.

HOFF (1931) stellte fest, dass nach heissen Bädern (40°C) entnommenes Serum nach Injektion auffallend kleine Quaddeln hervorrief, während die Quaddeln mit Serum, das nach Kaltbädern (16°C) gewonnen war, gegenüber der Reaktion mit Normalserum wesentlich vergrößert waren. HOFF vermutet, dass eine Histaminfreisetzung im kalten Bad für diese Erscheinung verantwortlich ist.

WITZLEB (1962) vertrat -unter Hinweis auf die Arbeiten von LEHNER (1932) und HOFF (1931)- die Hypothese, dass Bäder mit Wassertemperaturen unter 18°C bei gesunden Personen stets zu einer Freisetzung von Histamin oder einer histaminähnlichen Substanz in der Haut führen. Bei Temperaturen über 18°C findet eine derartige Freisetzung seiner Meinung nach nur bei besonders empfindlichen Personen statt. Sie ist dann begleitet von lokalen urticariellen Hauterscheinungen und ausgedehnten Wirkungen auf den Gesamtorganismus.

WITZLEB äusserte die Vermutung, dass bei heissen Bädern keine Histaminbeteiligung vorliege. Er diskutiert sogar, dass eine Erhöhung des Bluthistamins nach heissen Teilbädern -wenn diese möglicherweise einmal nachgewiesen würde- dann auch durch Gewebstraumen während der Blutentnahmen erklärt werden könne. Eine weitere Ursache

für die fragliche Histaminfreisetzung im Thermalbad sieht er in der chemischen Wirksamkeit der Heilwässer.

In Übereinstimmung mit WITZLEB (1962) nahm auch KÜHNAU (1962) an, dass Histamin im Thermalbad freigesetzt werden kann. Er machte hierfür aber nicht die Temperatur, sondern das Wasser und die in ihm enthaltenen Substanzen verantwortlich; diese könnten während des Bades in die Haut eindringen und dort zu Veränderungen des extracellulären Milieus führen. KÜHNAU (1962) meinte, dass durch diesen Reiz in der Epidermis eine Histaminfreisetzung ausgelöst würde.

KÜHNAU (1962) weist darauf hin, dass die im kalten Bad auftretenden Herzrhythmusstörungen, die nach PARADE (1932) zum sogenannten Badetod führen, möglicherweise durch eine plötzliche Histaminüberschwemmung des Kreislaufs nach vermehrter Freisetzung aus der Haut bedingt seien. Eine ähnliche Deutung findet sich auch bei WITZLEB (1962).

Nach KÜHNAU (1962) soll die Wirkung injizierten Histamins der eines kalten Bades gleichzusetzen sein. Dieses versucht er mit einer tabellarischen Gegenüberstellung der Effekte zu beweisen (Tabelle 3 nach KÜHNAU 1962):

"Vergleich verschiedener biologischer Parameter im warmen und kalten Bad und nach Histamininjektion".

	im warmen Bad	im kalten Bad	nach Histamin
zirkulierende Blutmenge	vermehrt	vermindert	vermindert
Blutdepots	entleert	gefüllt	gefüllt
Muskeldurch- blutung	vermindert	gesteigert	gesteigert
Magensaft Menge und Acidität	vermindert oft nach initialer Vermehrung	vermehrt	vermehrt
Blutzucker	herabgesetzt	erhöht unter 20°C	meist erhöht
Hautkapillaren	erweitert	erweitert	erweitert

Die balneologische Bedeutung dieses - angeblich - freigesetzten Histamins sieht KUHNAU (1962) einmal in der direkten Wirkung auf die Gefässe, besonders in der Steigerung der Kapillarpermeabilität; weit grösseren Einfluss misst er jedoch einer indirekten Histaminwirkung bei. Er vermutet, dass Histamin über eine ACTH-Ausschüttung eine Stimulierung der Nebennierenrindentätigkeit bewirkt, die dann zu einer Mehrproduktion von Glucocorticoiden führen müsste. Diese Anregung der Nebennierenrinde kann nach KUHNAU auch durch so geringe Histaminmengen, wie sie angeblich durch balneotherapeutische Einflüsse freigesetzt werden müssten, erfolgen und so den Organismus im Sinne der Heilung günstig beeinflussen.

3. Die Wirkung von zugeführtem Histamin

Im Mittelpunkt vieler Untersuchungen über den Bluthistaminspiegel stand die Frage nach der Wirkung zugeführten oder durch Injektion eines Histaminliberator's freigesetzten Histamins.

So fand PARROT (1949) bei Meerschweinchen nach Fütterung von 200 mg/kg Körpergewicht neben starken klinischen Erscheinungen und einer Mortalität von 30% eine Erhöhung des Bluthistamingehalts, die nach 50 Minuten ihr Maximum erreichte. Dagegen führte eine geringere Dosis von 40 mg/kg zu einer Hypohistaminämie ($1/3$ des Normalwerts) mit einem Minimum nach 2 Stunden.

Beim Menschen soll Histamin nur sehr schlecht von der Schleimhaut des Verdauungstraktes resorbiert werden

(HAUSCHILD 1956). Per os zugeführtes Histamin dürfte deshalb wohl kaum den Bluthistaminspiegel verändern.

Bei Katzen konnte EMMELIN (1945) durch allmähliche Gewöhnung an Histamin schliesslich letale Dosen injizieren, ohne dass eine wesentliche Änderung des Blutdrucks registriert wurde. Der Plasmaspiegel war dann zwar kurzzeitig sehr hoch, aber das Histamin wurde schnell wieder eliminiert. EMMELIN (1945) nimmt an, dass die Histaminempfindlichkeit reduziert ist, solange der Plasmaspiegel erhöht ist.

LECOMTE (1957) stellte nach Infusion eines Histaminliberators fest, dass beim Menschen beim niedrigsten jeweils erreichten Wert des Blutdrucks, also dem Zeitpunkt der maximalen Histaminwirkung auf den Kreislauf, eine Verdopplung des Plasmahistamins vorhanden war. Wiederholte Injektionen zeigten weniger starke klinische Erscheinungen. Antihistaminika schwächten die auftretenden Symptome deutlich ab.

ADAM (1950) fand bei vier männlichen Versuchspersonen während einer Infusion von 3,5 - 5,0 mg Histamin innerhalb von 2 - 3 Stunden keine Änderung des Histamins im Plasma oder in den Blutzellen. Die klinischen Symptome, wie Kopfschmerz und Hautrötung, nahmen trotz fortdauernder Histaminzufuhr im Laufe derselben ab.

C Histaminabbau

Aus den oben beschriebenen Beobachtungen verschiedener Autoren gehen keine genauen Angaben hervor, wie lange Histamin im Blut zirkuliert, ehe es abgebaut oder ausgeschieden wird. Entweder wurde schon parallel mit der Freisetzung ein Abbau von Histamin vermutet, oder aber gleich nach der Reizeinwirkung.

Da die Perfusion von Blutgefässen oder Bronchen einer isolierten Lunge mit einer Salzlösung, deren Histaminkonzentration der des Plasmas entspricht, zu schweren klinischen Erscheinungen wie Bronchospasmus führt, müsste man nach EMMELIN (1945) annehmen, dass Histamin im Plasma in einer physiologisch inaktiven Form vorliegt und gegen die Einwirkungen der zerstörenden Stoffe geschützt ist. Eine peptidartige Verbindung des Histamins mit einem Protein wurde von ROCHA E SILVA (1944) in Erwägung gezogen. Dagegen sprach jedoch, dass es EMMELIN (1945) gelang, gleiche Histaminkonzentration im Plasma und in seinem Ultrafiltrat nachzuweisen. Auch Versuche mit gekreuzter Bluttransfusion bei einem Meerschweinchen mit hohem und einem mit niedrigem Histamingehalt liessen vermuten, dass Histamin in vivo in aktiver Form im Plasma zirkuliert; denn bei dem histaminarmen Meerschweinchen traten Erscheinungen wie nach einer Histamininjektion auf (EMMELIN 1945).

GABRIELI (1950) fand in 69% der untersuchten Blutspendersera eine starke histaminhemmende Wirkung. Gegen Abend entnommene Proben wiesen etwas höhere Werte auf. Ebenso liess sich 2 Stunden nach einer s.c.-Injektion von Histamin eine Zunahme der Histaminase feststellen.

Beim Zusatz von 5% Blutserum zu einer Histaminlösung der Konzentration 10^{-6} nahm die Histaminwirkung am isolierten Meerschweinchendarm um 30% ab (PARROT, LABORDE 1956). 2ccm Serum vom gesunden Menschen schützen, beim Meerschweinchen injiziert, dieses vor einem Histamin-

schock. Das menschliche Normalserum hat eine Schutzfunktion und die Fähigkeit, Histamin zu binden. Diese Eigenschaften werden bei Zugabe von 0,04 γ Histaminidihydrochlorid beseitigt (PARROT, URQUIA und LABORDE 1952).

Infusion von sehr hohen Histamindosen in die A. renalis zeigte im Experiment an der Katze keine Beeinträchtigung des Blutdrucks, da das Blut der V. renalis bereits wieder einen normalen Histaminspiegel aufwies (EMMELIN 1951).

Im Hundeversuch wurde mittels Perfusionsexperimenten nachgewiesen, dass Histaminase in der Darmwand und in der Niere besonders angereichert ist (BEST und MC HENRY 1930, EMMELIN 1945). Auch LINDELL und SCHAYER (1958) stellten nach Infusion von C^{14} -Histamin fest, dass bei Hunden beträchtliche Mengen des zugeführten Histamins von den Tubuluszellen der Niere aufgenommen und abgebaut wurden, so dass nur noch 14 - 18% des zugeführten Histamins im Urin erschienen.

Der Abbau des Histamins geht auf verschiedenen Wegen vor sich, aber nach LINDAHL-KIESSLING (1960) kann man drei hauptsächliche Abbauewege unterscheiden:

1. oxydative Desaminierung
2. Acetylierung
3. Methylierung.

Für die oxydative Desaminierung sind wahrscheinlich mehrere Enzymsysteme erforderlich. Das bekannteste ist die Histaminase (Diaminooxydase) (LINDELL und SCHAYER 1958, LINDAHL-KIESSLING 1960).

AHLMARK (1944) fand bei Männern einen Histaminasegehalt von durchschnittlich $0,006 \pm 0,001 \gamma/\text{ml}/\text{std}$, bei Frauen $0,005 \pm 0,0006 \gamma/\text{ml}/\text{std}$. Wahrscheinlich ist beim Menschen die Histaminaseaktivität an die γ -Globuline geknüpft (PARROT und LABORDE 1956). Histamin soll durch adsorptive oder peptidartige Bindung an Eiweiss oder Aminosäuren inaktiviert werden (HAUSCHILDT 1956). AHL-

MARK (1944) erwägt auch Bakterien als Histaminaseproduzenten.

Nach Ansicht von PARROT und LABORDE (1956) scheinen die Albumine einen Inhibitionsfaktor zu besitzen, der normalerweise eine Histamin-Histaminase-Reaktion im Plasma verhindert.

Im Experiment kann nach BEST und MC HENRY (1930) die Histamin-Histaminase-Reaktion durch Sauerstoffmangel oder geringe Mengen Cyanid verhindert werden. Auch Semicarbadid und Aminoguanidin können eine Histaminaseaktivität ausschalten (SCHULER 1952, GADDUM 1956, LINDAHL und Mitarbeiter 1959, LINDAHL-KIESSLING 1960).

Bei verschiedenen Krankheitsbildern waren die Plasmahistaminasewerte herabgesetzt, so bei Allergien, Urticaria, Asthma, Rheuma, Ekzem sowie bei Magen- und Darmgeschwüren (GABRIELI 1950, PARROT und Mitarbeiter 1952, SIDI und Mitarbeiter 1958).

Einen Anstieg der Plasmahistaminase fanden AHLMARK (1944), KAPELLER-ADLER und PENWICK (1956) bei Lues, Thyreotoxikose und Diabetes.

In der Schwangerschaft ist ebenfalls eine erhebliche Zunahme der Histaminase zu beobachten. Das Maximum der Histaminaseaktivität wird im 6. - 7. Monat mit Werten erreicht, die 20 - 25 mal so hoch sind wie normalerweise (AHLMARK 1944). Nach Angaben von WICKSELL (1949) soll die histaminolytische Aktivität im mütterlichen Plasma sogar 160 - 600 mal so gross sein wie beim Foetus. Bei Störungen der Schwangerschaft durch Blutungen oder Abort ist ein plötzlicher Abfall der Histaminase festgestellt worden. Sonst erfolgt erst nach der Geburt wieder eine Einstellung auf normale Histaminasewerte (AHLMARK 1944). Die Empfindlichkeit der Haut gegen subcutane Histamininjektionen ist trotz des hohen Histaminasegehalts im Blut in der Schwangerschaft keineswegs herabgesetzt (WICKSELL 1949). Bei Schwangeren und Nichtschwangeren wurde injiziertes C¹⁴-

Histamin in gleicher Konzentration im Urin festgestellt (LINDELL und Mitarbeiter 1958). Die Bedeutung des Histaminaseanstiegs in der Schwangerschaft und bei verschiedenen Krankheiten scheint noch nicht geklärt zu sein.

D Histaminausscheidung

Die Frage nach dem Verbleib des im Organismus freigesetzten Histamins führte dazu, auch menschlichen Urin auf seinen Histamingehalt zu untersuchen.

DUNER und PERNOW (1956) fanden im 24-Stunden-Urin keine unterschiedlichen Werte bei gesunden männlichen und weiblichen Versuchspersonen. Der Gehalt an freiem Histamin betrug durchschnittlich $6,9 \pm 0,5\gamma$ im Tagesurin und $4,2 \pm 0,5\gamma$ im Nachturin; der Anteil an gebundenem Histamin betrug durchschnittlich $11,6 \pm 1,8\gamma$ tagsüber und $10,5 \pm 0,6\gamma$ nachts. Beachtenswert war die Unabhängigkeit des Histamingehalts vom Harnvolumen, die auch ADAM (1950) in seinen Versuchen bestätigt fand. Bei späteren Versuchen von DUNER und PERNOW (1958) liess sich bei Gesunden und Kranken eine gesetzmässige, lineare Abhängigkeit zwischen dem Histamingehalt des Blutes (γ/ml) und des Urins ($\gamma/24\text{Std}$) ermitteln. Also gibt die Menge des Histamins im Urin Aufschluss über den Bluthistaminspiegel, bzw. eine Freisetzung von Histamin ins Blut (DUNER und PERNOW 1958).

Nach UPDIKE, CODE und HALLENBECK (1958) soll gebundenes Histamin im Urin exogenen Ursprungs sein und entweder mit der Nahrung in den Körper gelangen oder von den Darmbakterien gebildet werden.

In Versuchen von ADAM (1950) fand sich nach Infusion hauptsächlich freies Histamin im Urin, während oral zugeführtes Histamin fast vollständig in gebundener Form ausgeschieden wurde. Dabei erschienen innerhalb der ersten 6 Stunden bereits 50% der zugeführten Histaminmenge wieder im Urin. Nach 24 Stunden war die Excretion vollständig. Die Menge des ausgeschiedenen Histamins war unabhängig vom Harnvolumen. Auch nach intracutaner Injektion wurde radioaktiv markiertes Histamin in den ersten 6 Stunden zu 57 - 79% im Urin nachgewiesen (SCHAYER und COOPER 1956).

In einigen Fällen wurde auch die Histaminausscheidung in

Abhängigkeit von der Nahrung untersucht. IRVINE und CODE (1958), sowie UPDIKE, CODE und HALLENBECK (1958) fanden bei Fleischfütterung an Hunde (nach 36 Std. Nüchternheit) einen Anstieg des freien Histamins im Urin. Dieser Effekt trat nach Brot und Milch nicht auf. Eine zunächst vermutete direkte Beziehung zwischen der Intensität der Magensekretion und der Ausscheidung von freiem Histamin im Urin konnte nicht bestätigt werden

Beim Menschen stieg nach reiner Fleischkost (120 - 150 g) die Histaminausscheidung im Urin von 1 μ /h auf 4 μ /h an. Der gleiche Effekt trat auch nach oraler Gabe der im Fleisch enthaltenen Histidinmenge auf (IRVINE, DUTHIE und WATON 1958).

Eine Änderung des Bluthistaminspiegels nach Fleischnahrung ist nicht beschrieben worden. Nach Angaben von SHIMKIN und seinen Mitarbeitern (1949) scheint der Bluthistaminspiegel beim Menschen nach Nahrungsaufnahme höher zu liegen.

E Histaminbestimmungsmethoden

Bei Histaminbestimmungen aus Körperflüssigkeiten und tierischen Geweben sind grundsätzlich zwei Arten zu unterscheiden.

Rein chemische Methoden, wie die papierchromatographische (URBACH und GISCAFRE 1948), die colorimetrische (ROSENTHAL und TABOR 1948, LUBSCHEZ 1950) oder die spektrophotometrische (LOWRY und Mitarbeiter 1954), eignen sich nur für relativ grosse Histaminmengen und sind daher für Bluthistaminbestimmungen kaum zu verwenden.

Ausserdem gibt es die biologischen Methoden, die beispielsweise von HANKE und KOESSLER (1920), BARSOUM und GADDUM (1935), CODE (1937, 1952) und ADAM (1957) entwickelt wurden. Bei diesen Verfahren folgt einer anfänglichen chemischen Extraktion des Histamins aus dem Blut die Bestimmung im biologischen Versuch. Im ersten Arbeitsgang muss das Blut von Substanzen befreit werden, die die Histaminkonzentration ändern oder die biologische Bestimmung stören könnten. Diese sollte so empfindlich sein, dass sie auch auf derartig kleine Histaminwerte, wie sie im Blut enthalten sind, reagiert.

II. FRAGESTELLUNG

=====

Eine Bedeutung des Histamins für die Balneologie ist, wie oben (Seite 22 - 25) zitiert, in der Literatur vielfach diskutiert worden.

Es wird angenommen, dass durch den Badereiz Histamin oder ein ähnlicher Stoff in der Haut freigesetzt wird, in den Kreislauf gelangt und im Organismus ihm entsprechende Allgemeinerscheinungen auslöst. Jedoch sind die Aussagen entweder rein hypothetisch oder sie gründen sich auf indirekte Nachweise des eventuell freigesetzten Histamins. Keine der vorliegenden Arbeiten ist aber wirklich beweisend, da niemals Bluthistaminbestimmungen bei Bädern und Badekuren durchgeführt wurden.

Um festzustellen, ob das Histamin in der Balneologie eine Rolle spielt, ergab sich die Notwendigkeit, einmal systematisch den Bluthistaminspiegel bei Bädern und Badekuren zu kontrollieren.

Bei den im folgenden beschriebenen Versuchen wurde der Plasmahistamingehalt von Versuchspersonen vor Beginn, im Verlauf und nach Beendigung verschiedener Bäder bestimmt.

Es war erforderlich, die Zeitpunkte für die Blutentnahmen so zu wählen, dass ein Abweichen des Plasmahistamingehalts vom Normalwert durch die einzelnen Proben erfasst werden konnte. Wie das Literaturstudium zeigte, ist eine Änderung des Bluthistamingehalts unter dem Einfluss verschiedener Badereize -wenn überhaupt- schon während oder unmittelbar nach der Reizeinwirkung zu erwarten. Daher wurde bei allen Bädern nach dem Ablauf eines Drittels der Badezeit und gegen Ende des Bades Blut entnommen. Um auch die Beeinflussung des Plasmahistaminspiegels im Anschluss an das Bad zu kontrollieren, erfolgten jeweils 10 und 60 Minuten nach dem Bad weitere Blutentnahmen.

III. METHODIK

=====

Untersuchungsanordnung

A Hydro- bzw. balneotherapeutische Verfahren

1. Versuchsreihe: KALTBÄDER

Vollbad in Leitungswasser von 18°C

Badedauer 12 Minuten

2. Versuchsreihe: HEISSBÄDER

Vollbad in Leitungswasser von 40°C

Badedauer 12 Minuten

3. Versuchsreihe: SOLEBÄDER

Vollbad in 3,5%iger Bad Wimpfener Sole

Badetemperatur 35°C

Badedauer 30 Minuten

4. Versuchsreihe: KOHLensäUREBÄDER

Vor Versuchsbeginn 10 Minuten lang CO₂ bei

3 - 4 Atmosphären in das Badewasser eingeleitet

Vollbad bei weiterem Zustrom von CO₂

Badetemperatur 30°C

Badedauer 20 Minuten

5. Versuchsreihe: SCHWEFELBÄDER

Vollbad in Bad Nenndorfer Schwefelwasser

("Gewölbebad", 30 - 40 mg titr. Schwefel/Liter)

Badetemperatur 37°C

Badedauer 30 Minuten

6. Versuchsreihe: EISWASSERARMBÄDER

Bad eines Armes (etwa bis zur Mitte des Oberarms eingetaucht) in Wasser mit schmelzendem Eis

Badetemperatur 2 ± 1°C

Badedauer 12 Minuten

7. Versuchsreihe: SCHWEFEL-BADEKUR

Vollbäder täglich (ausser sonntags)
in Bad Nenndorfer Schwefelwasser
("Gewölbequelle", 30 - 40 mg titr. Schwefel/Liter)
Badetemperatur 37°C
Badedauer 30 Minuten

Im einzelnen ist hierzu noch zu bemerken:

Die Kalt-, Heiss-, Sole- und CO₂-Bäder sowie die Eiswasserarmbäder wurden in den Versuchsbädern des balneologischen Instituts in Freiburg durchgeführt. Während der Vollbäder ruhten die Versuchspersonen auf einer Liege, die in die Badewanne eingelassen war. Das Wasser bedeckte den ganzen Körper; die Arme wurden nur zu den Blutentnahmen aus dem Wasser genommen. Bei den Eiswasserarmbädern wurde jeweils ein Arm der Versuchsperson bis zur Mitte des Oberarms gebadet.

Die Schwefelbäder der Untersuchungsreihen 5 und 7 wurden im Rahmen des normalen Kurbetriebs in den Kabinen des kleinen Badehauses in Bad Nenndorf verabreicht.

Alle Versuchspersonen und Patienten sollten vor dem Bad fleischreiche Mahlzeiten und Anstrengungen vermeiden. Nach dem Bad mussten sie eine Stunde ruhen.

Innerhalb einer Versuchsreihe wurden bei den Einzelbädern 1, 2, 4, und 6 (Kalt-, Heiss-, CO₂- und Eiswasserbäder) jeweils sieben, in den Reihen 3 und 5 (Sole- und Schwefelbäder) fünf Personen untersucht. Während der Badekur (Untersuchungsreihe 7) wurde bei sechs Patienten der Bluthistaminspiegel kontrolliert.

B Versuchspersonen

Die Versuchspersonen der Gruppen 1, 2, 3, 4 und 6 (Kalt-, Heiss-, Sole-, CO₂- und Eiswasserarmbäder) waren gesunde junge Männer, meistens Studenten, im Alter von 20 - 25 Jahren. Sie stellten sich freiwillig für die Untersuchungen zur Verfügung.

Die Patienten für die Schwefelbäder wurden von Frau Dr. KABROWSKI im balneologischen Institut in Bad Nenndorf ausgewählt. Es waren Männer im Alter von 26 - 61 Jahren, die wegen einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis zur Badekur nach Bad Nenndorf überwiesen waren (nähere Angaben über die untersuchten Patienten siehe Tabelle 4 und 5 in der Anlage). Die Patienten der Badekur erhielten neben den täglichen Schwefelbädern auch Massagen und Gymnastikunterricht. Ausserdem war den Patienten eine Trinkkur verschrieben worden. Die Untersuchungen begannen am 3. Kurtag vor dem ersten Bad.

C Blutentnahmen

Alle Blutproben wurden einzeln aus der Vena cubitalis in der Ellenbeuge entnommen; bei den Gruppen 1 - 4 (Kalt-, Heiss-, Sole- und CO₂-Bäder) wurde die Seite bei jeder Entnahme gewechselt, in der Gruppe 6 (Eiswasserarmbad) erfolgte die Blutentnahme vor dem Bad aus dem nicht gebadeten Arm; die übrigen Proben wurden sämtlich aus der Vena cubitalis des gebadeten Armes entnommen.

Für jede Bestimmung waren 5 ccm Venenblut erforderlich. Die Blutproben wurden wie folgt entnommen:

1. Versuchsreihe: Kaltbäder
2. Versuchsreihe: Heissbäder
6. Versuchsreihe: Eiswasserarmbäder

Blutentnahmen:

- a) unmittelbar vor dem Bad
- b) in der 4. Bademinute
- c) in der 12. Bademinute
- d) 10 Minuten nach dem Bad
- e) 60 Minuten nach dem Bad

3. Versuchsreihe: Solebäder

5. Versuchsreihe: Schwefelbäder

Blutentnahmen:

- a) unmittelbar vor dem Bad
- b) in der 9. Bademinute
- c) in der 29. Bademinute
- d) 10 Minuten nach dem Bad
- e) 60 Minuten nach dem Bad

4. Versuchsreihe: Kohlensäurebäder

Blutentnahmen:

- a) unmittelbar vor dem Bad
- b) in der 6. Bademinute
- c) in der 19. Bademinute
- d) 10 Minuten nach dem Bad
- e) 60 Minuten nach dem Bad

7. Untersuchungsreihe: Schwefelbadekur

Blutentnahmen vor dem 1., nach dem 2., 5., 7., 11., 14., 18. Bad, das entsprach dem 3., 5., 8., 11., 15., 19., 24. Tag des Kuraufenthaltes. Bei den Patienten der Badekur wurde das Blut an den jeweiligen Tagen morgens vor dem Bad entnommen.

D Histaminbestimmung

1. Chemische Extraktion des Histamins

Die Histaminbestimmungen erfolgten nach der Methode von BARSOUM und GADDUM (1935). Verwandt wurde die Modifikation von CODE (1937) nach Angaben von GIERTZ und SCHMUTZLER. Die Methode besteht im wesentlichen aus fünf Arbeitsgängen (nach CODE 1952):

1. Trennen von Zellen und Plasma durch Zentrifugieren
2. Ausfällen von Proteinen und Freisetzung von Histamin aus seinen Bindungen durch Trichloressigsäure
3. Zerstörung pharmakologisch aktiver Substanzen, die bei der biologischen Bestimmung störend wirken könnten, durch Hydrolyse mit HCl
4. Reduktion des K-Gehaltes im endgültigen Extrakt und Reduktion der totalen molaren Konzentration durch Alkoholextraktion
5. Neutralisation des Alkoholextraktes und biologische Bestimmung

Im einzelnen wurde folgendermassen vorgegangen: Jedes Zentrifugengläschen wurde sorgfältig paraffiniert und mit 14 mg Natriumoxalat beschickt. Gleich nach der Entnahme wurden die Blutproben in die Zentrifugengläser gegeben und etwa eine Minute lang geschüttelt, um eine gründliche Vermischung mit dem Oxalat zu erreichen. Anschliessend wurde 20 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Das Plasma wurde vorsichtig abgesaugt und nochmals 20 Minuten in einem neuen Gläschen zentrifugiert. Nach dem zweiten Zentrifugieren wurde das Plasma mit einer Tuberculinspritze vorsichtig aufgezogen und die erhaltene Menge gemessen. Dieses so gewonnene Plasmavolumen war der Ausgangswert für die spätere Berechnung des Histamingehalts. Die Spritze war vor jedem Gebrauch sorgfältig mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült worden.

In einem Reagenzglas wurde das Plasma mit 10%iger Trichlor-essigsäure im Verhältnis 2 : 3 versetzt und 1/2 - 1 1/2 Stunden stehen gelassen. Die ausgefällten Eiweisstoffe wurden mit einer Nutsche, die an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen war, abgefiltert. Der Inhalt der Reagenzgläser wurde mit einem Glasstab umgerührt und auf das Filterpapier gegeben. Zweimaliges Nachspülen mit Trichloressigsäure schloss sich an. Filter und Glasstab wurden jedesmal mit Aqua dest. gereinigt.

Das Filtrat wurde in einem Kjeldallkolben aufgefangen und entsprechend der Plasmamenge zu gleichen Teilen mit konzentrierter Salzsäure versetzt. Nach Zugabe von zwei Siedeperlen wurden die Kolben bei einer Einstellung des Thermostaten auf 55°C vorsichtig erhitzt. Dabei war darauf zu achten, dass die Substanzen nicht zu stark einkochten. Das konnte durch rechtzeitige Zugabe von destilliertem Wasser verhindert werden. Um einen Siedeverzug zu vermeiden und ein Herausspritzen der Flüssigkeit aus den Kolben zu verhindern, wurde die Lösung durch ständiges Klopfen siedend erhalten. Nach 90 Minuten Kochzeit wurden die Platten auf eine geringere Temperatur eingestellt und die Substanzen auf etwa 1 ml eingedampft.

Im nächsten Arbeitsgang erfolgte die Alkoholextraktion. Dazu wurden die Kjeldallkolben viermal hintereinander mit je 5 ml konzentriertem Aethylalkohol beschickt, mit einer Siedekappe versehen und in ein Wasserbad von 80°C gesetzt. Der Inhalt der Kolben war immer bis zur Trockne eingedampft, ehe erneut Alkohol zugesetzt wurde.

Danach wurde die Trockne mit Tyrodelösung (siehe Tabelle 6 in der Anlage) auf genau 5 ml aufgefüllt. Dabei wurden zunächst etwa 3 ml der Tyrodelösung in den Kolben gegeben. Unter ständigem Drehen wurde er mit dieser Menge gründlich gespült. Dabei musste darauf geachtet werden, dass auch der Hals des Kolbens mit erfasst wurde. Die Flüssigkeit wurde dann über einen Trichter in einen Messzylinder gegeben. Nach Prüfung des pH-Wertes, der beim Neutralpunkt

liegen soll, und eventueller Zugabe von n/10 NaCl bzw. HCl wurde endgültig auf 5 ml aufgefüllt.

Nach dem Abfiltrieren der Rückstände wurde das Filtrat in einem Kölbchen aufgefangen. Dieser Extrakt aus dem Plasma konnte für das Testen am Meerschweinchendarm verwendet werden.

Um zu überprüfen, ob u.U. freigesetztes Histamin während der chemischen Aufbereitung des Blutes durch Histaminase zerstört worden war, wurde bei jeweils zwei Versuchen der Reihen 1, 2, 4, 6 (Kalt-, Heiss-, CO_2 - und Eiswasserarmbäder) den Blutproben direkt nach der Entnahme pro ml Blut 0,05 ml einer 0,004%igen Aminoguanidinsulfatlösung zugesetzt. Diese Menge genügt, um eine Histaminaseaktivität auszuschalten (SCHULER 1952, GADDUM 1956, LINDAHL und Mitarbeiter 1959). Nach der Zugabe von Aminoguanidin wurden die Substanzen in der beschriebenen Weise weiter verarbeitet.

2. Biologische Auswertung des Extraktes

a) Vorbereitung des Darmpräparates

Der Histamingehalt des Extraktes aus dem Plasma der Versuchspersonen wurde biologisch an der Kontraktion der glatten Muskulatur des Meerschweinchendarms bestimmt. Diese Methode wurde erstmalig von MAGNUS (1904) beschrieben und später von GUGGENHEIM und LÖFFLER (1916) zur Bestimmung des Histamingehalts empfohlen. Auch CODE (1937, 1952) verwendete sie bei seinen Versuchen.

Bei den hier beschriebenen Untersuchungen wurden ausschliesslich männliche Tiere mit einem Gewicht von 250 - 300 g verwendet. Nach Tötung der Meerschweinchen durch Nackenschlag

und Eröffnung der Bauchhöhle wurde ein caecumnahes Ileumstück von etwa 5 - 7 cm Länge herausgenommen und in Tyrodelösung aufbewahrt. Das Darmpräparat wurde sorgfältig vom Mesenterium und seinen Gefässen freipräpariert. Dabei wurde möglichst dicht an der Ansatzstelle entlang geschnitten, ohne den Darm selbst zu verletzen.

Dann wurde ein circa 1 cm langes Darmstückchen abgetrennt und in einem Bad von etwa 10 ccm Tyrodelösung aufgehängt. Die Lösung wurde mit Carbogengas (95% O₂, 5% CO₂) durchperlt und mit einem Thermostaten auf einer konstanten Temperatur von 28°C gehalten. Das Darmpräparat wurde mit dem Zeiger eines Kymographions verbunden, der mit 1,5 g belastet war.

Zur besseren Adaptation an das Ionenmilieu der verwendeten Tyrodelösung blieb das Darmstück vor Versuchsbeginn 30 - 40 Minuten in völliger Ruhe. Dann erst begann das Austesten der Extrakte.

b) Messung der Darmkontraktionen

Um für die einzelnen Reaktionen eine Bezugsgrösse zu bekommen, wurden die Plasmaextraktkontraktionen mit der Histaminwirkung verglichen. Dazu wurde das Darmstück vor Versuchsbeginn auf eine gleichmässige Histaminempfindlichkeit gebracht. Die verwendeten Histaminlösungen enthielten Histamindihydrochlorid. Die Darmkontraktionen - zunächst auf Histamindosen von 0,6 ml, 0,4 ml und 0,2 ml der Histaminkonzentration 10^{-6} und anschliessend auf 0,8 ml, 0,6 ml, 0,4 ml, 0,2 ml der Histaminkonzentration 10^{-7} - wurden registriert. Die Kontraktionskurve der Histaminkonzentration 10^{-7} diente als Eichkurve. Die Höhe der Extraktkontraktionen wurde bei der Auswertung mit der Höhe der Histaminkonzentration verglichen und als Histaminäquivalent ausgedrückt.

Die Latenzzeit zwischen Extraktgabe und dem Beginn der

Kontraktion betrug 10 - 15 Sekunden. Die Kontraktion erfolgte sehr schnell, der Gipfel der Kurve wurde bereits nach weiteren 15 Sekunden erreicht. Anschliessend kam es zu einer spontanen Dilatation der Darmmuskulatur. Durch wiederholtes Spülen des Darmpräparates mit Tyrodelösung erreichte die Kontraktionskurve innerhalb von weiteren 30 Sekunden ihre Basis. So konnte alle 60 Sekunden eine neue Probe in das Tyrodebad gegeben werden..

3. Rechnerische Auswertung

Sämtliche Messergebnisse wurden in gleicher Weise umgerechnet. Als Beispiel wurden die Messergebnisse der Extraktprobe 4 der Versuchsreihe 6 (Versuchsperson N) rechnerisch ausgewertet.

Getestet wurde:

- 1,0 ml Extrakt entspr. 0,2 ml Histamin 10^{-7}
- 2,0 ml Extrakt entspr. 0,4 ml Histamin 10^{-7}
- 1,2 ml Extrakt entspr. 0,17 ml Histamin 10^{-7}
- ♠ 1,0 ml Extrakt entspr. 0,2 ml Histamin 10^{-7}
- 5,0 ml Extrakt entspr. 1,0 ml Histamin 10^{-7}
- 1,0 ml Histamin 10^{-7} enth. 0,1 Histamin
- 5,0 ml Extrakt enth. 0,1 Histamin
- 5,0 ml Extrakt enth. 2,5 ml Plasma
- 2,5 ml Plasma enth. 0,1 Histamin
- 1,0 ml Plasma enth. 0,04 Histamin

Da in der vorliegenden Arbeit alle Histaminwerte als Histaminbase angegeben werden sollten, war eine Umrechnung der ermittelten Histamindihydrochloridmengen in die entsprechenden Histaminbasewerte erforderlich. Nach CODE (1952) entsprechen 60% des Histamindihydrochlorids der Histaminbase.

Es ergibt sich folgende Rechnung:

$$0,04 \text{ Histamindihydrochlorid} \times 0,6$$

Also enthält die Probe 0,024 Histaminbase/ml Plasma

IV. ERGEBNISSE =====

A Allgemeine Beobachtungen

Die Bäder wurden in der Regel von den Versuchspersonen gut vertragen. Als etwas unangenehm wurden nur die Arm-bäder in Wasser mit schmelzendem Eis empfunden (Versuchsreihe 6). So musste die Versuchsperson L das Bad schon nach 10 Minuten Badezeit abbrechen. Die Versuchsperson V erlitt im Anschluss an ein Eiswasserarmbad eine leichte Ohnmacht. Die Versuchsperson J kollabierte nach dem Heissbad (Versuchsreihe 2). Auffällig war bei der Versuchsperson P eine während des Solebades auftretende starke Rötung des Rückens und der Arme ohne Quaddelbildung und Juckreiz, die nach dem Bad wieder zurück ging und dem Patienten keine besonderen Beschwerden bereitete.

B Plasmahistaminwerte

CODE (1937) gibt für die BARSOUM-GADDUM-Methode eine Fehlerbreite von 30% an. Bei Anwendung der von ihm vorgeschlagenen Modifikation wurden im Hundeblut 90% des addierten Histamins wiedergefunden (CODE 1937).

Nach Ansicht von CODE (1937) ist bei niedrigen Histaminwerten die Reaktion des Meerschweinchenileums nicht mehr so exakt. Werte von 0,005 bis 0,01 γ /ml können noch bestimmt werden, während er Werte unter 0,005 γ als 0,000 γ pro ml ansieht. Dagegen reagieren nach AHLMARK (1944) die Meerschweinchendärme auf Werte bis 0,0006 γ /ml, und auch LOWRY und seine Mitarbeiter (1954) testeten einen Plasmahistamingehalt von 0,001 - 0,002 γ /ml am Meerschweinchen-darm.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Plasmahistaminspiegel von 36 Personen untersucht, davon waren 25 gesund, 11 befanden sich wegen verschiedener Leiden zu einem

Kuraufenthalt in Bad Nenndorf. Bei 8 weiteren gesunden Versuchspersonen erfolgte die Bestimmung des Plasmahistamins nach Zusatz von Aminoguanidin, daher wurden diese Messungen bei der Berechnung der Mittelwerte nicht berücksichtigt. Sämtliche Histaminmengen sind in γ Histaminbase pro ml Plasma angegeben.

1. Intraindividuelle Streuung

Bei sieben zweimal untersuchten Versuchspersonen betrugen die Ausgangswerte $0,032 \pm 0,014 \gamma/\text{ml}$ bei der ersten und $0,019 \pm 0,010 \gamma/\text{ml}$ bei der zweiten Bestimmung, die innerhalb von zwei bis vier Wochen auf die erste folgte. Die mittlere Abweichung zwischen den beiden Bestimmungen betrug also $0,013 \gamma/\text{ml}$, die grösste Abweichung war $0,024 \gamma/\text{ml}$, die geringste $0,004 \gamma/\text{ml}$.

2. Interindividuelle Streuung

In den drei oben näher bezeichneten Kollektiven ergeben sich die folgenden Histaminwerte:

	höchst. Wert	niedr. Wert	Mittelwert
Gesunde junge Männer			
Versuchsreihe 1 - 4, 6 (n = 25)	0,056	0,010	$0,025 \pm 0,010$
Kranke des rheumatischen			
Formenkreises			
Versuchsreihe 5, 7 (n = 10)	0,084	0,010	$0,034 \pm 0,020$
Mittel beider Gruppen			$0,028 \pm 0,014$
Gesunde junge Männer			
Versuchsreihe 1,2,4,6	0,036	0,010	$0,018 \pm 0,006$
Blut mit Aminoguanidin-			
zusatz			
(n = 8)			

Die Blutproben, denen Aminoguanidin zugesetzt wurde, ergaben also einen niedrigeren Mittelwert; der Unterschied ist jedoch statistisch nicht zu sichern. Da Aminoguanidin ein histaminasehemmender Stoff ist, hätte man in dieser Gruppe

eher erhöhte als erniedrigte Ausgangswerte erwarten können.

3. Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen

1. Kaltbäder

VP	Alter Jahre	Blutentnahmen				
		a)	b)	c)	d)	e)
S.	24	0,036	0,032	0,022	0,040	0,026
H.	24	0,042	0,026	--	0,036	0,026
B.	22	0,016	0,024	0,018	0,014	0,020
P.	24	0,040	0,030	0,026	0,030	--
He.	24	0,018	0,026	0,028	0,024	0,030

Wie sich zeigt, fand sich keine systematische Zunahme oder Änderung des Plasmahistamingehalts.

Mit Aminoguanidin wurden folgende Werte gemessen:

Hy.	21	0,012	0,016	0,014	0,016	0,014
M.	21	0,014	0,014	0,018	0,018	0,030

Aus den Angaben wurden folgende Mittelwerte errechnet:

Mittelwert	0,030	0,028	0,024	0,029	0,026
Standard- abweichung	$\pm 0,011$	$\pm 0,003$	$\pm 0,004$	$\pm 0,009$	$\pm 0,004$

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der relativen Änderungen des Histaminspiegels, wenn der jeweilige Ausgangswert gleich 100% gesetzt wird (siehe Anlage).

2. Heissbäder

VP	Alter Jahre	Blutentnahmen				
		a)	b)	c)	d)	e)
W.	24	0,032	0,028	0,038	0,026	0,026
Sch.	21	0,028	0,014	0,016	0,014	0,020
J.	23	0,016	0,016	0,014	--	--
H.	24	0,024	0,014	0,010	0,018	0,010
K.	24	0,028	0,022	0,016	0,016	0,012

Bei der Betrachtung dieser Messergebnisse lässt sich eine abfallende Tendenz des Plasmahistamingehalts feststellen. Alle Endwerte liegen tiefer als die Ausgangswerte.

Mit Aminoguanidin ergab sich ebenfalls ein leichtes Absinken:

B.	22	0,016	0,014	0,006	0,016	0,012
Ki.	23	0,036	0,016	0,022	0,016	0,016

Die Mittelwerte betrugen:

Mittelwert	0,026	0,019	0,019	0,019	0,017
Standardabweichung	$\pm 0,006$	$\pm 0,006$	$\pm 0,010$	$\pm 0,005$	$\pm 0,006$

Eine graphische Darstellung der einzelnen Ergebnisse in Abhängigkeit vom Ausgangswert findet sich in Abb. 2 (siehe Anlage).

3. Solebäder

VP	Alter Jahre	Blutentnahmen				
		a)	b)	c)	d)	e)
S.	24	0,016	0,010	0,010	0,012	0,012
H.	24	0,026	0,020	0,010	0,012	0,024
W.	24	0,012	0,016	0,018	0,012	0,014
P.	24	0,056	0,044	0,022	0,022	0,026
Sch.	24	0,028	0,022	0,018	0,020	0,018

Auffallend war das Absinken der Plasmahistaminwerte von einem sehr hohen Ausgangswert bei der Versuchsperson P.

Zu diskutieren wäre hier ein Zusammenhang mit der während des Bades auftretenden starken Rötung des Rückens und der Arme, die nach dem Bad schnell wieder zurückging. Bei den anderen Versuchspersonen dieser Gruppe - jedoch mit Ausnahme von W. - sinken die Plasmahistaminwerte ebenso wie bei den Heissbädern etwas ab, bleiben aber im Bereich der Normwerte.

Die Mittelwertberechnung ergab:

Mittelwert	0,028	0,022	0,014	0,014	0,019
Standardabweichung	$\pm 0,015$	$\pm 0,012$	$\pm 0,005$	$\pm 0,005$	$\pm 0,005$

In Abb. 3 (siehe Anlage) sind die Plasmahistaminwerte der einzelnen Versuchspersonen in Abhängigkeit vom jeweiligen Ausgangswert (100%) dargestellt.

4. Kohlensäurebäder

VP	Alter Jahre	Blutentnahmen				
		a)	b)	c)	d)	e)
R.	25	0,014	0,030	0,014	0,014	--
K.	25	0,014	0,042	0,010	0,014	0,012
G.	20	0,022	0,100	0,018	0,016	0,030
vJ.	25	0,024	0,026	0,028	0,020	0,028
K.	20	0,024	0,026	0,028	0,020	0,022

In 4 von 5 Fällen zeigte sich ein Anstieg der Plasmahistaminwerte bei der zweiten Blutentnahme. Bei den beiden Untersuchungen mit Aminoguanidin fand sich dagegen ein leichtes Abfallen:

J.	24	0,020	0,014	0,014	0,016	0,016
B.	23	0,014	0,012	0,014	0,020	0,014

Die Mittelwertberechnung ergab:

Mittelwert	0,020	0,050	0,024	0,017	0,023
Standardabweichung	$\pm 0,005$	$\pm 0,026$	$\pm 0,014$	$\pm 0,003$	$\pm 0,007$

Abb.4 (siehe Anlage) zeigt die Änderung des Histaminspiegels in Abhängigkeit vom jeweiligen Ausgangswert.

5. Schwefelbäder

VP	Alter Jahre	Blutentnahmen				
		a)	b)	c)	d)	e)
Sa.	48	0,028	0,014	0,010	0,012	0,010
Sch.	54	0,084	0,020	0,026	0,026	0,028
Ro.	45	0,010	0,026	0,020	0,020	0,014
O.	55	0,024	0,030	0,020	0,022	0,016
St.	31	0,020	0,026	0,022	0,024	0,020

Auffallend ist der Plasmahistaminspiegel bei der Versuchsperson Sch., bei der ein initialer Wert von 0,084 γ pro ml auf 0,020 γ /ml abfällt. Für dieses Abweichen findet sich auch in der Diagnose der Badeärzte keine mögliche Erklärung. Die Badereaktion war normal.

Im übrigen lassen sich keine gleichgerichteten Veränderungen feststellen.

Bei der Mittelwertberechnung ergab sich:

Mittelwert	0,033	0,023	0,020	0,021	0,018
Standard- abweichung	$\pm 0,026$	$\pm 0,006$	$\pm 0,006$	$\pm 0,005$	$\pm 0,006$

Die graphische Darstellung der Änderungen des Histaminspiegels findet sich in Abb. 5 (siehe Anlage).

6. Eiswasserarmbäder

VP	Alter Jahre	Blutentnahmen				
		a)	b)	c)	d)	e)
R.	24	0,012	0,030	0,008	0,008	0,012
L.	24	0,028	0,012	0,016	0,010	--
B.	22	0,012	0,032	0,012	0,020	0,018
N.	23	0,034	0,022	0,026	0,024	0,006
Li.	24	0,026	0,018	0,028	0,038	0,016

Auch bei diesen Versuchen liess sich eine systematische Änderung des Plasmahistaminspiegels nicht eindeutig feststellen, obwohl die Werte zu Beginn des Bades einen Histaminanstieg vermuten lassen könnten. Darauf deuten auch die Bestimmungen mit Aminoguanidinzusatz hin:

G.	22	0,020	0,018	0,022	0,028	0,028
V.	23	0,010	0,012	--	0,050	0,016

Die Mittelwerte errechneten sich folgendermassen:

Mittelwert	0,022	0,023	0,018	0,020	0,013
Standard- abweichung	$\pm 0,009$	$\pm 0,007$	$\pm 0,008$	$\pm 0,011$	$\pm 0,005$

Abb. 6 (siehe Anlage) zeigt die Veränderungen des Plasmahistamins in Abhängigkeit vom Ausgangswert der einzelnen Personen.

7. Schwefelbadekur

VP	Alter Jahre	3.	5.	8.	Kurtag 11.	15.	19.	24.
L.	38	0,144	0,038	0,034	0,024	0,010	0,032	0,028
N.	39	0,054	0,104	0,106	0,026	0,036	0,020	0,020
D.	26	0,034	0,072	0,034	0,018	0,028	0,028	--
F.	61	0,022	0,020	0,026	0,042	0,060	0,022	0,024
Sch.	31	0,022	0,082	0,022	0,022	0,014	0,024	0,020
S.	54	0,042	0,040	0,070	0,020	0,020	--	0,026

Die Werte zeigen zwischen den einzelnen Entnahmen grosse Schwankungen; jedoch weist der Bluthistaminspiegel bei 5 von 6 Patienten ein Maximum auf, das bei 2 Fällen am 5., bei 2 Fällen am 8. und bei 1 Fall erst am 15. Kurtag liegt. Eine Ausnahme ist Patient L., der schon vor Beginn einen sehr hohen Ausgangswert hatte und Allergiker war. Die geringste Streuung der Einzelwerte lässt sich am 19. Tag feststellen. Auffällig sind ferner die etwas höheren Ausgangswerte, die über denen der Schwefelbadegruppe liegen, obwohl die Patienten nach gleichen Gesichtspunkten aus der Zahl der Kurgäste ausgewählt wurden.

Es ergaben sich folgende Mittelwerte:

Mittelwert	0,036	0,059	0,049	0,025	0,028	0,025	0,024
Standard- abweichung	$\pm 0,045$	$\pm 0,029$	$\pm 0,032$	$\pm 0,008$	$\pm 0,017$	$\pm 0,004$	$\pm 0,003$

Abb. 6 zeigt den Verlauf des Plasmahistaminspiegels, wenn der jeweilige Ausgangswert gleich 100% gesetzt wird (siehe Anlage).

V. DISKUSSION

=====

Beim Vergleich der Plasmahistaminwerte ergab sich eine gute Übereinstimmung mit den Angaben von BARSOUM und SMIRK (1935), die mit der BARSOUM-GADDUM-Methode arbeiteten und 0,002 bis 0,10 γ Histamin/ml Plasma ermittelten. Die von PETTAY (1950) angegebenen Plasmahistaminmengen liegen mit 0,02 - 0,08 γ /ml in der gleichen Größenordnung. Dagegen sind die Werte von ADAM (1957) sowie LOWRY und seinen Mitarbeitern (1954) sehr viel niedriger (0,001 - 0,01 γ /ml Plasma und 0,003 γ /ml). Die Gründe für diese Unterschiede sind wahrscheinlich in einer andersartigen Abnahme- und Aufbereitungstechnik zu suchen.

Die biologische Bedeutung des Histamins ist bis heute unbekannt. Es ist aber wahrscheinlich, dass Substanzen wie Histamin bei verschiedenen, sehr intensiven thermischen Massnahmen und bei der Balneotherapie im Gewebe freigesetzt werden, da hierdurch insbesondere die Entstehung des Erythems erklärt werden könnte.

Im Rahmen dieser Arbeit stand nicht die Frage zur Diskussion, ob Histamin bei der Balneotherapie in der Haut freigesetzt und wirksam wird, sondern es wurde die Frage zu klären versucht, ob Histamin - im Sinne der sogenannten Mediatorhypothese der Balneotherapie (SCHMIDT-KESSEN 1962) - bei oder nach Balneotherapie vermehrt im Blut kreisend nachgewiesen werden kann, was die Voraussetzung für eine Wirkung desselben "hautfern" im Organismus wäre.

HOFF (nach kalten Bädern) und SCHEINER (nach CO₂-Bädern) glauben, eine solche Histaminvermehrung nachgewiesen zu haben, da die quaddelauslösende Wirkung des Serums nach dem Bade gegenüber der des vor dem Bade entnommenen Serums zugenommen hatte. Hierzu ist aber der Einwand von SCHMIDT-KESSEN (1962) zu wiederholen, dass in diesen Versuchen zu verschiedenen Zeiten entnommenes Serum verglichen und nur indirekt untersucht wurde. So ist nicht ausgeschlossen, dass sich die Konzentration

der quaddelauslösenden Substanz nach der Entnahme (in vitro) änderte.

Die neueren Ausführungen von KÜHNAU (1962) und WITZLEB (1962) über die Rolle des Histamins bei Kaltbädern sind rein hypothetisch. Der direkte und sichere Nachweis einer Zunahme des Plasmahistamins ist bisher nur im Tierversuch und nur nach gewebsschädigenden oder zur Hypothermie führenden Kältereizen erbracht worden (ZIEMKE 1949, KOLEY und SEN 1958).

Mit den vorangehend beschriebenen Untersuchungen liess sich während und nach Beendigung kalter Bäder (18°C) bei gesunden Personen im Blutplasma keine Vermehrung des Histamins zeigen, so dass die Ergebnisse der früheren Untersuchungen von HOFF (1931) nicht bestätigt werden konnten. Über extreme Kältereize, wie die Armbäder in Eiswasser, lassen sich bei der geringen Zahl der Untersuchungen keine eindeutigen Aussagen machen. Zu regelmässigen Zunahmen kommt es nach den Ergebnissen nicht.

Bei Wärmeeinwirkungen im gewebsschädigenden Bereich scheint es zur Histaminfreisetzung zu kommen, wie aus Tierversuchen von HARRIS (1927), ROSENTHAL (1957) und KOSLOWSKI (1963) entnommen werden kann. Bei Anwendung physiologischer Temperaturen, so bei den Heissbädern (40°C) zeigte sich jedoch eher eine Senkung des Plasmahistaminspiegels. Dieses wurde bereits von KÜHNAU (1962) und WITZLEB (1962) hypothetisch gefordert.

Über die Wirkung von thermoindifferenten Solebädern auf den Bluthistaminspiegel liegen u.W. in der Literatur keine Berichte vor. Bei den mit Bad Wimpfener Sole durchgeführten Versuchen wies der Plasmahistaminspiegel ebenso wie bei den Heissbädern eine abfallende Tendenz auf.

Bei den im balneologischen Institut in Freiburg untersuchten CO_2 -Bädern fand sich bei 4 von 7 gesunden Versuchspersonen ein Histaminanstieg in den Blutproben, die nach einem Drittel der Badezeit entnommen waren. Hier sind zur weiteren Klärung Untersuchungen an grossen Kollektiven nötig, denn bei diesem Ergebnis ist doch bei der Labilität erhöhter Histaminwerte infolge der raschen Ausscheidung und des schnellen Abbaus dieser

Substanz der Verdacht eines systematischen Verhaltens berechtigt.

Die Schwefeleinzelbäder waren von einem gewissen Interesse, weil für Substanzen, die wie der Schwefelwasserstoff den Gewebstoffwechsel hemmen, vielfach Einflüsse auf Histaminfreisetzung und Histaminabbau nachgewiesen sind. Es gelang hier jedoch nicht, während und nach dem Bad mit der etwa 35 mg titr. Schwefel enthaltenden Bad Nenndorfer Gewölbequelle einen Anstieg des Histaminspiegels im Blutplasma zu erfassen.

Im Verlauf der hochdosierten Schwefelbadekur mit derselben Quelle traten jedoch Zunahmen des Histaminspiegels auf. Diese Befunde entsprechen den von HATTA (1960) bei hochdosierten Thermalbadekuren mit anderer Methode gewonnenen. Es ist jedoch HATTA (1960) kaum zuzustimmen, wenn er annimmt, dass die Thermalkurreaktion auf der Histaminausschüttung beruhe; dem widerspricht die Symptomatologie derselben ebenso wie die Höhe der Histaminveränderungen, die auch nach schwerer Muskelarbeit ähnliche Werte erreichen kann, ohne dass diese zu fassbaren klinischen Symptomen führen (DUNER und PERNOW 1958). Die hier beschriebenen vorübergehenden Plasmahistaminsteigerungen im Kurverlauf können selbstverständlich nicht durch die Freisetzung von Histamin während des Schwefelbades erklärt werden, vielmehr wäre hier an Stoffwechseleffekte anderer Art als Folge einer Summationswirkung der Bäder zu denken.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Es wurde der Einfluss verschiedener Bäder auf den Plasmahistaminspiegel untersucht. Die Histaminbestimmungen erfolgten mit der von CODE (1937) beschriebenen Methode nach Angaben von GIERTZ und SCHMUTZLER.

Die Ausgangswerte vor dem Bad waren $0,025 \pm 0,010$ μ Histaminbase/ml Plasma bei 25 Gesunden und $0,034 \pm 0,020$ μ /ml bei 10 "Rheuma"-Patienten.

1. Nur uncharakteristische Schwankungen fanden sich bei:
 - a) 18°C - Vollbädern (7 Versuche)
 - b) 37°C - Nenndorfer - Schwefelbädern (5 Patienten)
 - c) $2 \pm 1^{\circ}\text{C}$ - Eiswasserarmbädern (5 Versuche)
2. Ein leichtes Absinken des Plasmahistamins war zu beobachten bei:
 - a) 40°C - Vollbädern (7 Versuche)
 - b) 35°C - Wimpfener - Solebädern (5 Versuche)
3. Ein Anstieg des Plasmahistamins ergab sich bei "künstlichen" Kohlensäurebädern von 30°C . In 4 von 7 Untersuchungen an Gesunden war in der 4. Bademinute ein Anstieg des Plasmahistamins auf das Doppelte des Ausgangswertes festzustellen.
4. Während einer 3 1/2 Wochen dauernden Schwefelbadekur (tägliche Bäder in Bad Nenndorfer Schwefelwasser, 37°C) zeigten 5 von 6 Patienten einen vorübergehenden Anstieg des Plasmahistaminspiegels, der gegen Kurende wieder auf Normwerte zurückfiel.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

=====

- ADAM, H.M.: Excretion of histamine in human urine
Quart. J. Exper. Pharmacol. 35, 281-293 (1950)
- ADAM, H.M., HARDWICK, D.C. und SPENZER, K.E.:
A method of estimating histamine in plasma
Brit. J. Pharmacol. 12, 397-405 (1957)
- AHLMARCK, A.: Studies of the histaminolytic power of plasma
with special reference to pregnancy
Act. physiol. scand. 9, Suppl. XXVIII (1944)
- ANREP, G.V. und BARSOUM, G.S., TALAAT, M., WIENINGER, E.:
Determination of histamine in blood
J. Physiol. 95, 130-138 (1939)
- ANREP, G.V. und BARSOUM, G.S.:
Appearance of histamine in the venous blood
during muscular contraction
Brit. J. Physiol. 85, 409 (1935)
- APALAJAHTI, A.N.I. und PIHA, S.:
On the protected action of histamine on the
oxygen consumption in rats
Act. physiol. scand. 31, 97-103 (1954)
- BARSOUM, G.S. und GADDUM, J.H.:
The pharmacological estimation of adenosine
and histamine in blood
Brit. J. Physiol. 85, 1 (1935)
- BARSOUM, G.S. und SMIRK:
Clin. Sc. 2, 337-352 (1935/6)
- BASU MALLIC, K.C. und BHATTACHARYA, D.K.:
Blood histamine in indian adults
Indian J. med. Sci. 12, 1018-1020 (1958)
- BEST, C.H. und MC HENRY, E.W.:
The inactivation of histamine
J. Physiol. 70, 349 (1930)
- BORNSTEIN, A.: Die Gefässerweiterung im kohlensauren Bad
Z. Kreislaufforsch. 23, 129-132 (1931)
- CIGLAR, M.: Über die Freisetzung histaminartiger Stoffe
durch cutane Verabreichung eines Autolysates
aus aeroben Erdbazillen
Z. Rheumaforsch. 17, 506 (1958)

- CODE, C.F.: The quantitative estimation of histamine in the blood
J. Physiol. 89, 257 (1937)
The source in blood of histamine like constituent
J. Physiol. 90, 349 (1937)
J. Physiol. Rev. 32, 47-65 (1952)
Ciba Foundation Symp. on Histamine (J.&A. Churchill LTD) 412-413 (1956)
- CODE, C.F. und MITCHELL, R.G.: Histamine eosinophils and basophils in the blood
J. Physiol. 136, 449-468 (1957)
- CRAPS, N. und INDERBITZIN, Th.: L'histamine dans le peau humaine normale et pathologique
Arch. belg. Dermat. 13, 113-139 (1957)
- DUNER, H. und PERNOW, B.: Determination of histamine in blood and urine by absorption on amberlite IRC-50 with special reference to the normal values for histamine in human blood and an analysis of the specificity of the method
Scand. J. clin. Lab. Invest. 10, 233-240 (1958)
Histamine and leucocytes in blood during muscular work in man
Scand. J. clin. Lab. Invest. 10, 394-396 (1958)
Urinary excretion of histamine in healthy human subjects
Scand. J. clin. Lab. Invest. 8, 296-303 (1956)
- ECKERT, J. und TÖTTERMANN, G.: On the histamine content of the white blood corpuscles with special reference to the eosinophils
Scand. J. clin. Lab. Invest. 2, 58-61 (1950)
- EISEN, V.D., ELLIS, R.E. und WILSON, C.W.M.: The effects of x-irradiation on tissue histamine in the rat
J. Physiol. 133, 506-519 (1956)
- EMMELIN, N.: On the presance of histamine in plasma in physiologically active form
Act. physiol. scand. 11, Suppl. 34 (1945)
The disappearance of injected histamine from the blood stream
Act. physiol. scand. 22, 379-390 (1951)
- EVANS, D.H.L., SCHILD, O. und THESLEFF, S.: J. Physiol. 143, 474-485 (1958)

- FABINYI-SZEBEHELY, M. und SZEBEHELY, J.:
The influence of antihistamines on the effect
of histamine upon body temperature and oxygen
consumption in mice and rats
Act. physiol. scand. 27, 1-9 (1952)
- GABRIELI, E.: Über die histaminhemmende Wirkung des Serums
Z. Naturforsch. 5b, 48-49 (1950)
- GADDUM, H.J.: Free and conjugated histamine
Ciba Foundation Symposium on Histamine
(J. & A. Churchill LTD) 42 (1956)
- GIERTZ, H.: Persönliche Mitteilungen
- GOLLWITZER-MEIER, K.:
Der Balneologe 19, (1934)
- GRAF, W.: Studies of endogenous histamine in clinical
and experimental hypoxaemia
Act. paediatr. (Stockholm) 38, 180-195 (1949)
The effect of histamine on skin and deep
temperatures in man with particular refer-
ence to liver temperature
J. Clin. Invest. 36, 1285-1294 (1957)
- GRAHAM, H.T., LOWRY, O.H., WHEELWRIGHT, F., LENZ, M.A. und
PARISH, H.H.: Distribution of histamine among leucocytes
and platelets
Blood 10, 467-481 (1955)
- GUGGENHEIM, M. und LÖFFLER, W.:
Biochem. Z. 72, 303 (1916)
- HALPERN, B.N.: Histamine son origine et son metabolisme
Thérapie 16, 459-471 (1961)
- HALPERN, B.N. und STIFFEL, C.:
Modification de la température cutanée après
l'injection intraveineuse de polyvinylpyrro-
lidon chez le chien et ses relation avec la
libération d'histamine
C. r. Soc. Biol. (Paris) 149, 35-39 (1955)
- HANKE, M.T. und KOESSLER, K.K.:
Studies of the proteinogenous amines
J. Biol. Chem. 43, 543 (1920)
- HARRIS, K.E.: Heart 14, 161 (1927)
- HARWARTH, E. und MC DONALD, A.D.:
On histamine in cotton dust, and in the blood
of cotton workers
J. Hyg. 37, 234 (1937)

- HATTA, O.: Bull. Inst. Balneother. (Kyushu-Univ.)
12, 152 (1960)
- HAUSCHILDT, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
(1956)
- HELLERSTRÖM, S.: Haut- und Bluthistamin
Arch. Dermat. 189, 225-226 (1949)
- HICKS, R. und WEST, G.B.:
Adrenalectomie and tissue amines
Nature (London) 182, 401-402 (1958)
- HOFF, F.: Über die Wirkung von Hautreizen und Massage
Münchener med. Wschr. 8, 314-316 (1931)
- HOLZAPFEL, M.: Untersuchungen über die wirksame Substanz
bei dermographischen Erscheinungen
Z. ges. exp. Med. 72, 269 (1930)
- HORTON, B.T., BROWN, G.E. und ROTH, G.M.:
Hypersensitiveness to cold
J. Am. Med. Ass. 107, 1263 (1936)
- HUCOVIC, S., SPUZIC, I. und STERN, P.:
Über die Übertragung des Schmerzempfindens
in der Haut des Menschen
Arch. internat. Pharmacodynamie 109, 285-293
(1957)
- IBRAHIM, F.L., STELLA, G. und TALAAT, M.:
The mechanisme of antidromic vasodilatation
Quart. J. Exper. Physiol. 36, 189-198 (1951)
- ILLIG, L.: Die urticarielle Kältereaktion als klinisches
Modell für Untersuchungen zur Pathogenese und
Therapie der Urticaria
Arch. Derm. Syph. 195, 549-578 (1953)
- INDERBITZIN, Th. und DOBRIC, V.:
Histamine in skin anaphylaxis
Int. Arch. Allergy 14, 325-334 (1959)
- IRVINE, W.T. und CODE, C.F.:
Gastric secretion and free histamine in urine
Am. J. Physiol. 195, 202-208 (1958)
- IRVINE, W.T., DUTHIE, H.L. und WATON, N.G.:
Urinary output of free histamine after a
meat meal
Lancet I, 1061-1064 (1959)
- ISSEKUTZ, B., LICHTNECKERT, I. und NAGY, H.:
Effect of capsaicine and histamine on heat
regulation
Arch. internat. Pharmacodynamie 81, 35-46 (1950)

- JOHNSON, H.H.: Histamine levels in human skin
Arch. Dermat. 76, 726-730 (1957)
- KALK, H.: Zur Frage der Existenz einer histaminähnlichen Substanz beim Zustandekommen des Dermographismus
Klin. Wschr. 8, 64 (1929)
- KAPELLER-ADLER, R. und RENWICK, R.:
On the enzymic breakdown of histamine and cadaverin in human serum and urine
Clin. chim. acta (Amsterdam) 1, 197-209 (1956)
- KATZ und CHOEN (1941)
zit. bei HELLERSTRÖM (1949)
- KOLEY, B.N. und SEN, P.B.:
Histamine liberation in hypothermia
J. exp. med. Sci. 2, 59-62 (1958)
- KOSLOWSKI, L.: Die Verbrennungskrankheit
Dtsch. med. Wschr. 88, 5, 233 (1963)
- KUHNAU, J.: Chemische Wirkung der Badekur
Handbuch für Bäder- und Klimaheilkunde
(W. Amelung und A. Evers) 218-238 (1962)
- LAMARCHE, M. und DEMANCHE, J.M.:
Modification des toux d'histamine sanguine et pulmonaire au cours de l'hypoxie chez le cobaye
C. r. Soc. Biol. (Paris) 150, 1980-1982 (1956)
- LARSSON, B.: Effects of compound 48/20 on blood pressure and plasma histamine of normal dogs and dogs with mastocytoma
Act. physiol. scand. 39, 12-21 (1957)
- LE BLANC, J., ROSENBERG, F. und YEVICH, P.:
Mast cell changes in animals exposed to cold
Proc. Soc. Biol. and Med. 96, 237 (1957)
- LE BLANC, J. und ROSENBERG, F.:
Hypothermic effects of chlorpromazine, histamine and serotonin and acclimatisation to cold
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 96, 482 (1957)
- LECOMTE, J.: Liberation of endogenous histamine in man
J. Allergy 28, 102-112 (1957)
Manifestations gastrique liées à la libération répétée de l'histamine endogène chez l'homme
Acta Gastro-Enterologica Belgica 4, 305-314 (1960)

- LEHNER, E.: Kälteurticaria
Klin. Wschr. 8, 306 (1929)
- LEWIS, T.: Die Blutgefäße der menschlichen Haut
und ihr Verhalten gegen Reize
Karger, Berlin (1928)
- LINDAHL, K., LINDELL, S.E., NILSSON, K., SCHAYER, R.W. und
WESTLING, H.: Studies on the metabolism of C¹⁴-labelled
histamine in human plasma during pregnancy
Ark. kemi 13, 379-384 (1959)
- LINDAHL-KIESSLING, K.: On the excretion and the metabolism of histamine
Diss. Upsalla (1960)
- LINDELL, S.E. und SCHAYER, R.W.: The renal removal of injected C¹⁴-histamine
from the blood in dogs
Brit. J. Pharmacol. 13, 44-51 (1958)
- LINDELL, S.E., NILSSON, K., SCHAYER, R.W. und WESTLING, H.: Metabolism of injected
C¹⁴-histamine in pregnant woman
J. Physiol. 143, 62-63 (1958)
- LOOS, H.O.: Über die Beziehungen des Histamins zur
Entzündung
Arch. Derm. Syph. 164, 199 (1931)
- LOWRY, O.H., GRAHAM, H.T., HARRIS, F.B., PRIEBAT, M.K., MARKS, A.R.
und BREGMAN, R.V.: The chemical measurement of histamine in
blood, plasma and cells
J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 112, 116-126 (1954)
- LUBSCHEZ, R.: Chemical determination of histamine in human
blood
J. Biol. Chem. 183, 731 (1950)
- LUDANY, C., OBAL, F., BALOGH, J. und SZANTO, T.: Arch. internat. Pharmacodynamie 89, 15-20 (1952)
- MAYR, J.: Hauttemperaturmessungen bei percutaner Appli-
kation von Histaminnikotinat
Vorl. Mitt. Med. Klin. 179-180 (1951)
- MITCHELL, R.G.: The urinary excretion of subcutaneously
injected histamine
Brit. J. Pharmacol. 11, 462-466 (1956)
- MITCHELL, R.G. und CODE, C.F.: Effect of diet on urinary excretion of histamine
J. Appl. Physiol. 6, 387-392 (1954)
Urinary excretion of histamine after admini-
stration of cortisone
J. Clin. Endocrin. a. Metabolism 14, 707 (1954)

- MOHAMMED, A.H. und ZAKI, O.:
Effect of Egyptian black snake toxin on
histamine of blood and its relation to blood
eosinophils
Amer. J. Physiol. 190, 113-116 (1957)
- PARADE, G.: Balneologie 406 (1932)
- PARROT, J.L.: L'histaminémie du cobaye après l'injection
d'histamine
J. de Physiol. 41, 251-254 (1949)
- PARROT, J.L. und LABORDE, C.:
Histaminopexic action of blood serum
Ciba Foundation Symp. on Histamine (J. & A.
Churchill LTD) 52 (1956)
- PARROT, J.L., URQUIA, D.A. und LABORDE, C.:
Action histaminopexique du sérum humain et
son pouvoir protecteur a l'égard de l'hista-
mine. Modification par la dialyse ou par
l'addition d'histamine
C. r. Soc. Biol. 146, 1052-1055 (1952)
- PERRY, L.M.: Skin histamine
Ciba Foundation Symp. on Histamine (J. & A.
Churchill LTD) 242 (1956)
- PETTAY, O.: Investigations into the histamine content
of umbilical blood
Acta paediatr. (Stockholm) 39, 283-290 (1950)
- QUIROGA, M.I., GUILLOT, C.F., CORTI, R.N. und FOLLMAN, E.:
Investigacion dermatologica II. Parte
Histamina-Enzimas
Buenos Aires: El Ateneo 53-92 (1951)
- RANDOLF und RACKEMANN:
J. Allergy 12, 450-455 (1941)
- RAYKA, E.: Akademiai Kiado, Budapest (1950)
- RILEY, J.F.: Ciba Foundation Symp. on Histamine 398-402 (1956)
- RILEY, J.F. und WEST, G.B.:
J. Physiol. 120, 528 (1953)
- ROSENTHAL, S.R., SAMET, C., WINZLER, R.J. und SHKOLNIK, S.:
Substances released from the skin following
thermal injury
J. Clin. Invest. 36, 38-43 (1957)
- ROSENTHAL, S.R. und TABOR, H.:
An improved colorimetric method for the
estimation of histamine
J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 92, 425 (1948)

- RYVKINA, D.E. und KUNETZOVA, N.E.:
Role played by histamine in reflex reponses
to repeated painfull stimulation
Fiziol. Z. SSSR 43, H.3, 252-258 (1957)
- ROCHA E SILVA, M. und ROSENTHAL, S.R.:
Release of pharmacologically active substan-
ces from the rat skin in vivo following
thermal injury
J. Pharmacol. Exper. Ther. 132, 110-116 (1961)
- SCHAYER, R.W. und COOPER, J.A.D.:
Metabolism of C¹⁴-histamine in man
J. Appl. Physiol. 9, 481-483 (1956)
- SCHEINER, H.: Über den Nachweis eines gefässerweiternden
Stoffes im Blut während des Kohlensäurebades
Z. ges. physik. Ther. 42, 25 (1932)
- SCHMIDT-KESSEN, W.:
Allgemeine Balneotherapie
Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde
(W. Amelung und A. Evers) 256-321 (1962)
- SCHMUTZLER, W.: Persönliche Mitteilungen
- SCHULZ, H.J., CODE, C.F. und BRUNSTING, L.A.:
Blood histamine and basophil-eosinophil
counts in skin diseases
A.M.A. Arch. Derm. 80, 44-52 (1959)
- SCHULER, W.: Zur Hemmung der Diaminoxidase (Histaminase)
Experientia 8, 230 (1952)
- SHIMKIN, M.B., BIERMAN, R., LOW-BEER, B.V.A., WHEELER, P.M.
und GOETZL, F.R.:
Blood histamine in mylogenous leukemia
Cancer (N. Y.) 4, 570-578 (1958)
- SIDI, E., REINBERG, A., HINCKY, M., BOURGOIS-SPINASSE, J.,
LEBEL, A. und SUCHET, A.:
Les variations du pouvoir histaminopexique
du serum sanguin au cours de l'évolution
des eczémas de l'adulte
Presse med. 343-345 (1958)
- SMITH, D.E.: Nature of the secretory activity of the mastcell
Amer. J. Physiol. 193, 573-575 (1958)
- STERN, P. und HUCOVIC, S.:
Die Rolle des Histamins in der Übertragung
des Schmerzempfindens
Arch. internat. Pharmacodynamie 108, 273-278
(1956)

- TARRAS-WAHLBERG, B.:
Klin. Wschr. 958 (1937)
- UPDIKE, E.H., CODE, C.F. und HALLENBECK, G.A.:
Amer. J. Physiol. 195, 197-201 (1958)
- URBACH, K.F. und GISCAFRE, L.:
Identification of histamine in blood by
paperchromatography
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 68, 430 (1948)
- VALENTINE, W.N., MORTON LEE PEARCE, M.D. und LAWRENCE, J.S.:
Studies of the histamine content of blood
with special reference to leukemia, leukemoid
reactions and leukocytoses
Blood 7, 623 (1950)
- WENT, F. und REX-KISS, B.:
Über den Histamingehalt des Blutes bei patho-
logischen Änderungen des Blutbildes und des
Blutdruckes
Z. klin. Med. 139, 157 (1941)
- WEST, G.B.:
Ciba Foundation Symp. on Histamine (J. & A.
Churchill LTD) 14-19 (1956)
- WERLE, E. und AMANN, R.:
Klin. Wschr. 34, 624 (1956)
- WICKSELL, F.:
Observations on histamine and histaminolysis
in pregnancy
Acta physiol. scand. (Stockholm) 17, 395-414
(1949)
- WITZLEB, F.:
Physikalische Wirkung der Badekur
Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde
(W. Amelung und A. Evers) 186-215 (1962)
- ZETLER, G.:
Über die Beziehungen zwischen lokaler Kälte-
schädigung, Blutgerinnung und Histamin und
ihre Beeinflussung durch Antihistaminika
Klin. Wschr. 29, 255 (1951)
- ZIEMKE, H.:
Bluthistaminspiegel und örtliche Erfrierung
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 206, 288-291 (1949)

VII. ANLAGEN
=====

Tabelle 1

Histaminbestimmungen in menschlichem Vollblut

(Werte umgerechnet auf γ Histamin/ml Blut)

1927	HARRIS	0,025 (Histaminbase)
1935	BARSOUM, GADDUM	0,03 - 0,04
1937	CODE	0,02 u. 0,06
1937	HARWARTH, MC DONALD	0,21 - 0,036 $\neq$ 0,04
1941	RANDOLF, RACKEMANN	0,019- 0,071 (Hist.-Base)
1949	GRAF	0,091 $\pm$ 0,021
1950	LUBSCHEZ	0,006- 0,046
1951	SHIMKIN und Mitarbeiter	0,02 - 0,1
1952	CODE	0,02 - 0,08 (Hist.-Base)
1958	DUNER, PERNOW	0,045 $\pm$ 0,0037
1958	BASU MALLIC, BHATTACHARYA	0,01 - 0,062 $\neq$ 0,038
1958	DUNER	$\neq$ 0,04 $\pm$ 0,007

Tabelle 2

Histaminbestimmungen in menschlichem Plasma

(Werte umgerechnet auf γ Histamin/ml Plasma)

1935	BARSOUM, SMIRK	0,002 - 0,10
1944	AHLMARCK	0,014
1950	PETTAY	0,02 - 0,08
1954	LOWRY und Mitarbeiter	0,003
1957	ADAM und Mitarbeiter	0,001 - 0,002

Tabelle 1

Patienten der Versuchsreihe 5 (Schwefelbäder)

S.	48 Jahre	Lumbago, beginnende Sakralisation des unteren Lendenwirbelkörpers
Sch.	54 Jahre	Kyphose der Brustwirbelsäule mit arthrotischen Veränderungen, Buckelbildung
Ro.	45 Jahre	Eingeschränkte Beweglichkeit der unteren und mittleren Wirbelsäule, Beschwerden im Schultergelenk, Knacken in den Knien, Spondylose und Osteochondrose der Lendenwirbel- säule
O.	55 Jahre	Coxarthrose links, chronisches Ekzem am rechten Bein
St.	31 Jahre	Akne im Gesicht und am Rücken, recidivierende Lumbalgie bei Lendenwirbelsyndrom, vegetative Dystonie, hypotonische Kreislauf- labilität

Tabelle 5

Patienten der Versuchsreihe 7 (Schwefelbadekur)

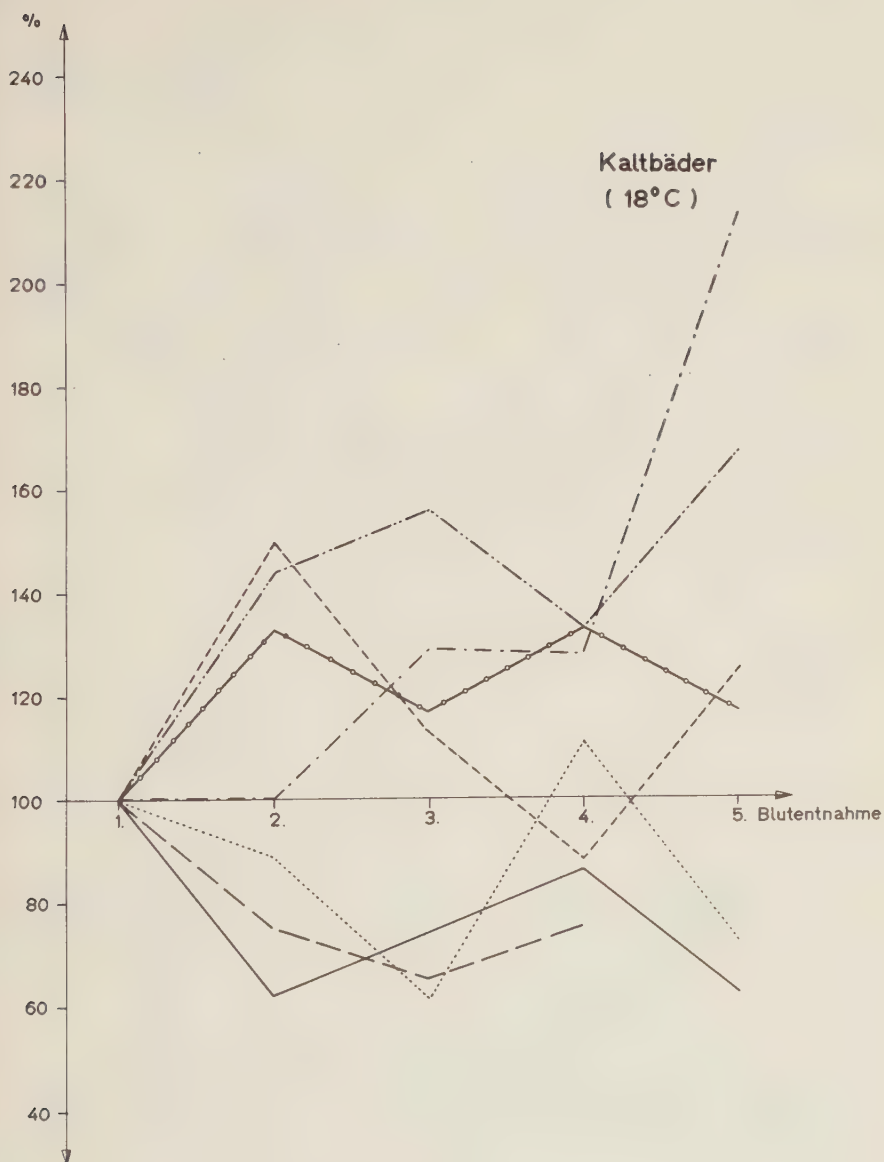
L.	38 Jahre	Seit zwei Jahren generalisiertes Ekzem (Zementallergie), Lumbalgien, Rheumatismus
N.	39 Jahre	Seit zwei Jahren rheumatische Beschwerden in den Knien und in den Schultergelenken
D.	26 Jahre	Vor zwei Jahren Unfall, Schulteroperation, seitdem Beschwerden in der linken Schulter
F.	61 Jahre	Rheumatische Schmerzen in Knie- und Schultergelenken, früher Kniegelenkluxation durch Unfall
Sch.	31 Jahre	Osteochondrose und Spondylosis deformans der Brustwirbel- und Lendenwirbelsäule, Arthrosis deformans der Iliosakralgegend
S.	54 Jahre	Nach einem Unfall vor sieben Jahren Kreuzschmerzen

Tabelle 6

Zusammensetzung der verwendeten Tyrodelösung

(nach EVANS, SCHILD u. THESLEFF 1958)

NaCl	80,0
Glucose	10,0
KCl	2,0
$\text{CaCl}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$	2,7
$\text{MgCl}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$	1,0
NaHCO_3	10,0
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 + 2 \text{H}_2\text{O}$	0,5
Aqua dest.	ad 10 Liter
2 ml einer 0,1%igen Atropinsulfatlösung	



Ordinate: Abweichungen der Plasmahistaminwerte vom Ausgangswert (= 100 %) bei den einzelnen Versuchspersonen.

Abb. 2

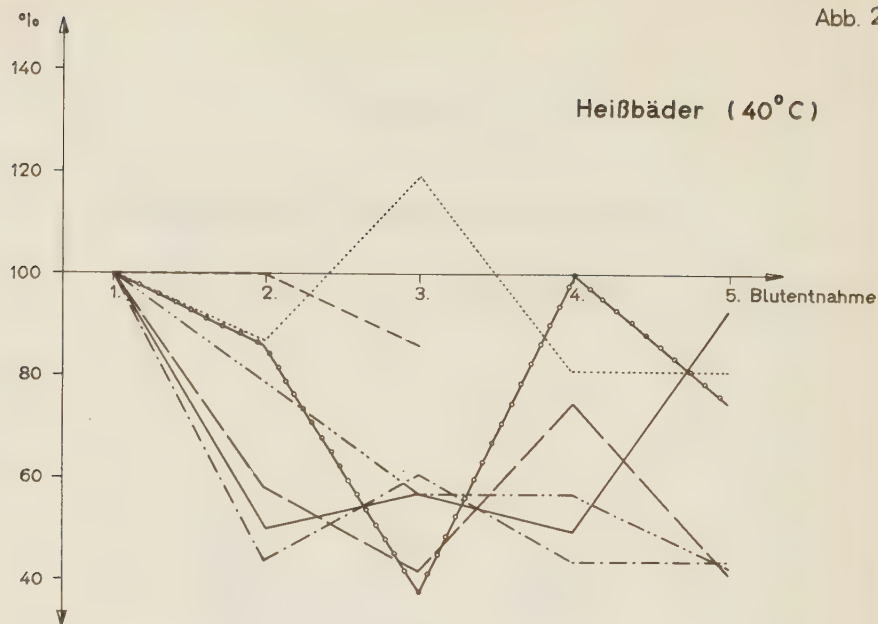
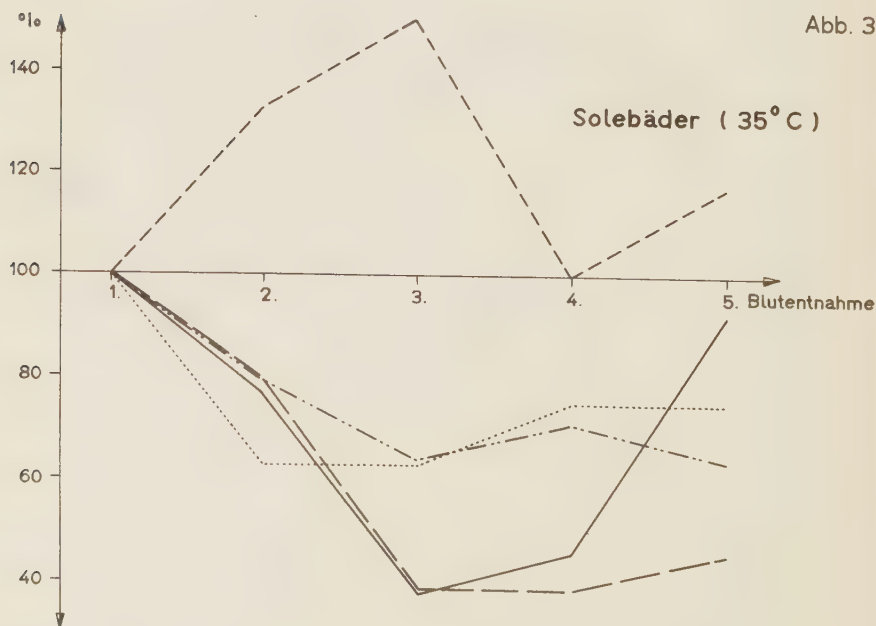
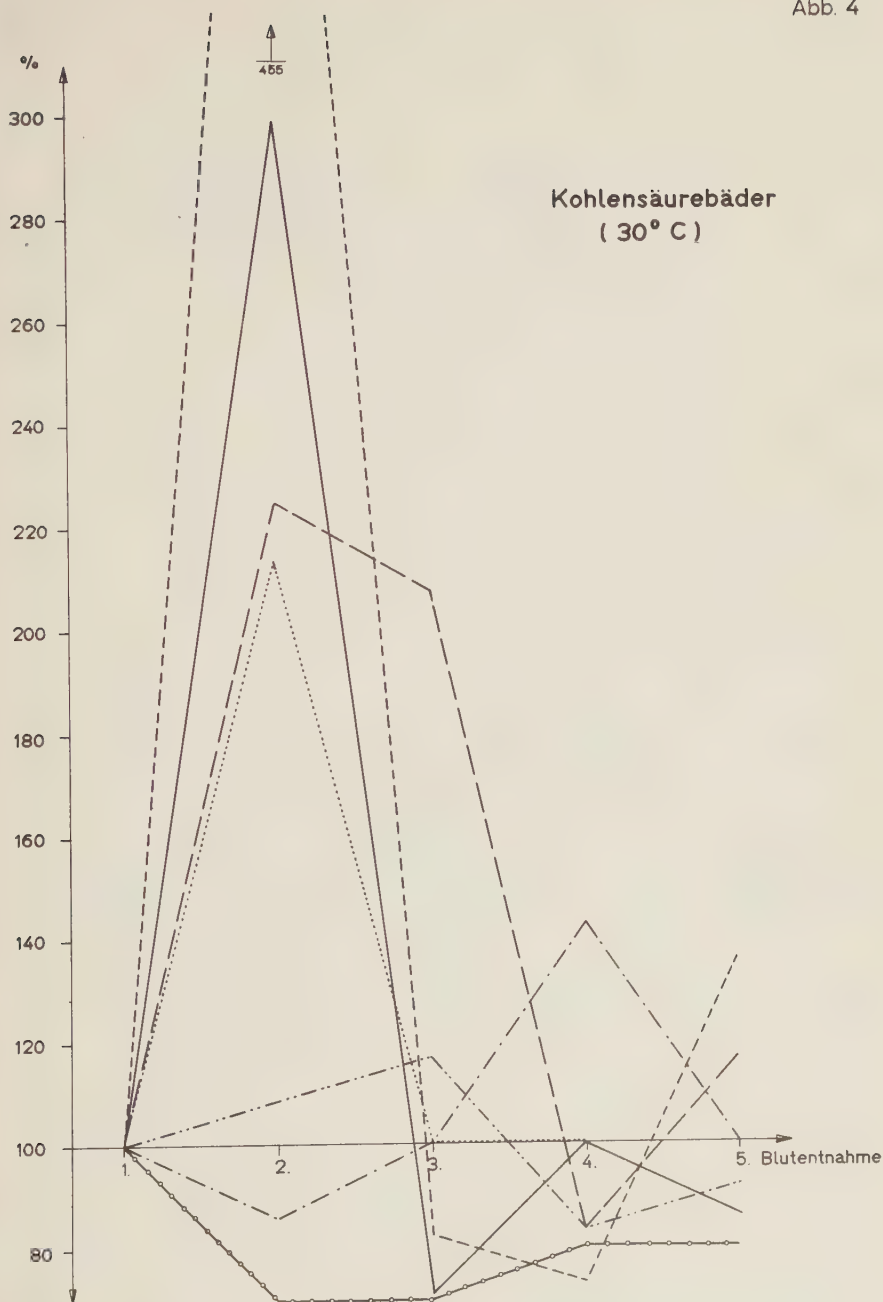


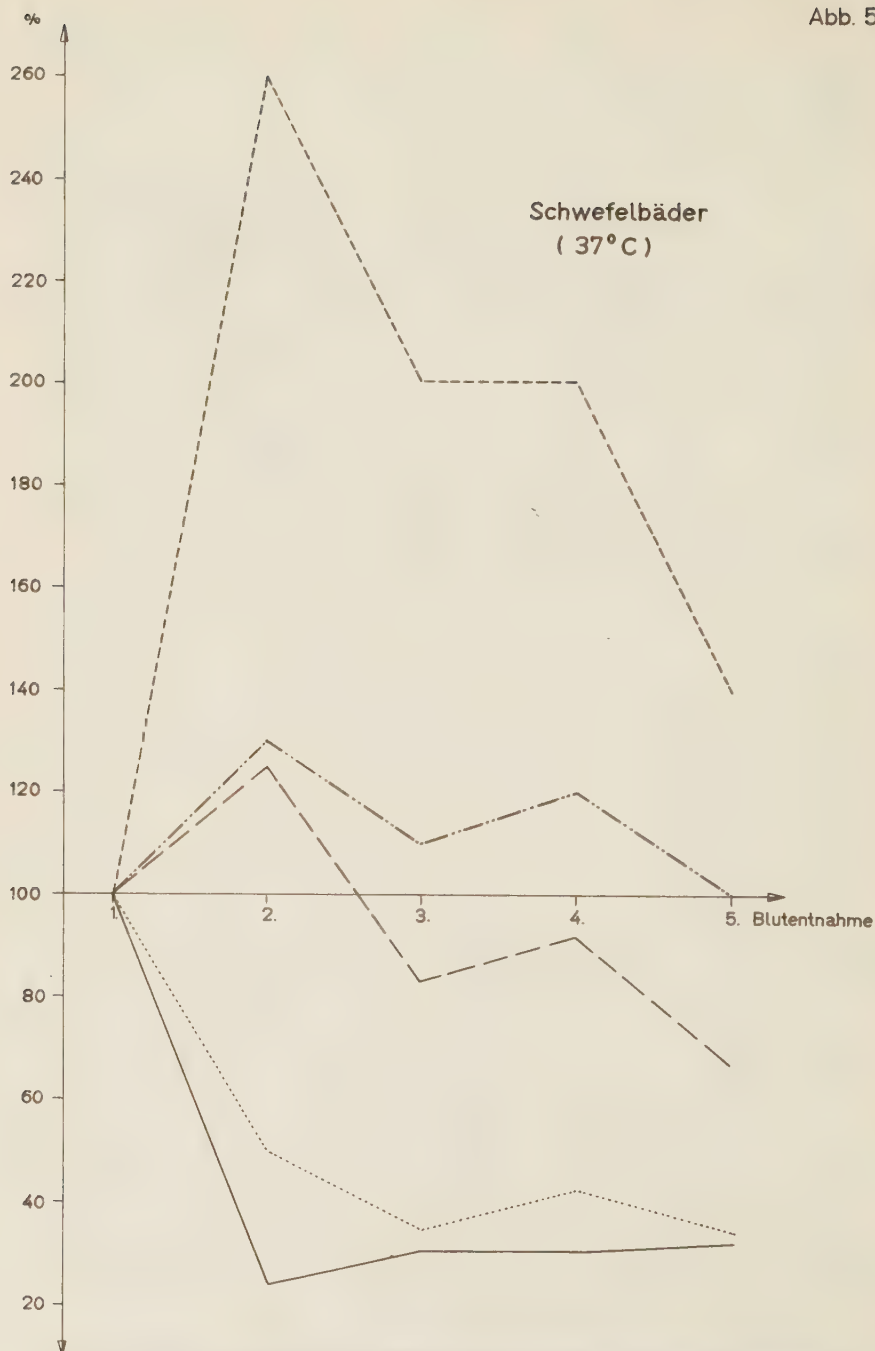
Abb. 3



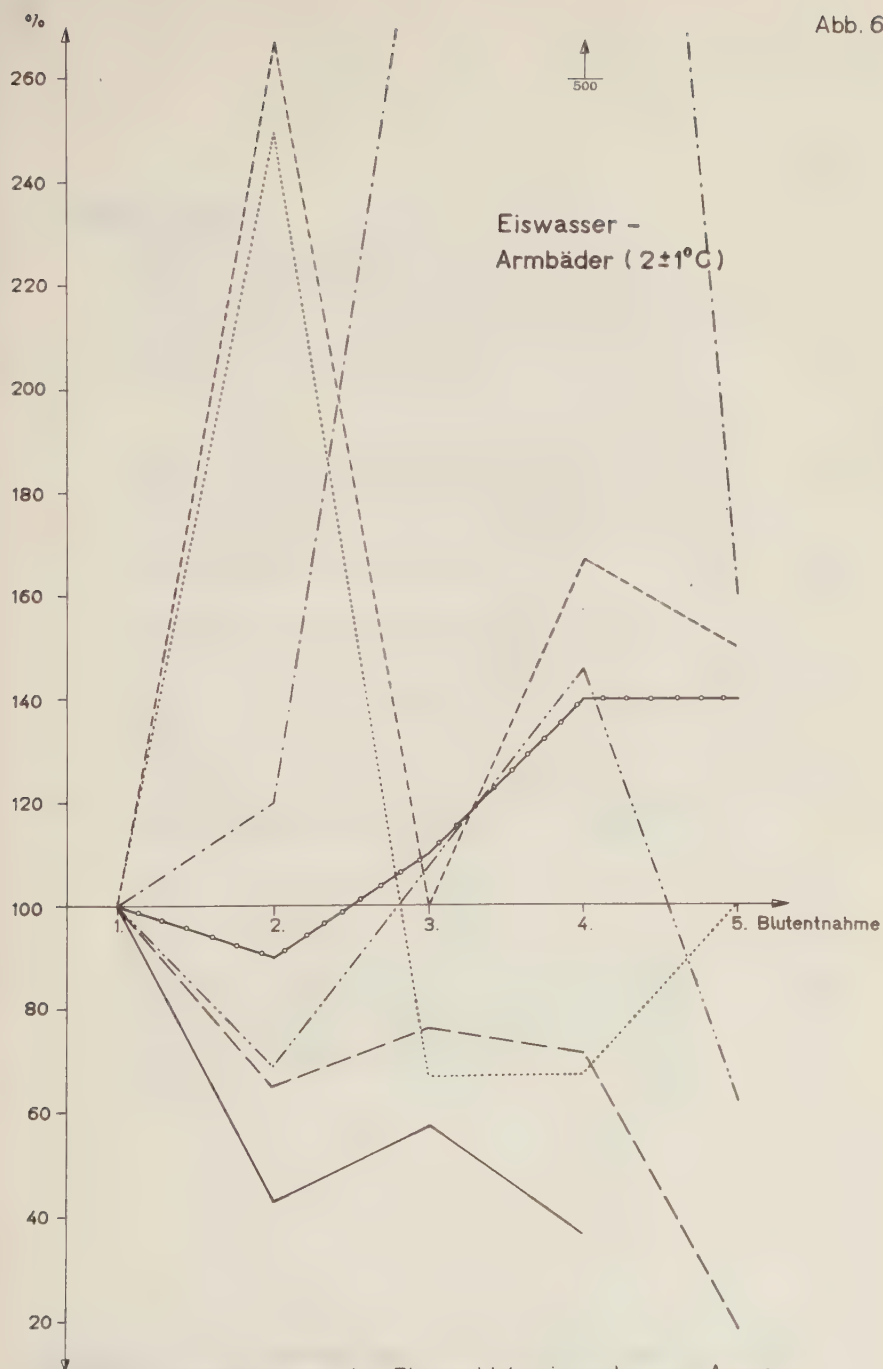
Ordinate : Abweichungen der Plasmahistaminwerte vom Ausgangswert (=100 %) bei den einzelnen Versuchspersonen.



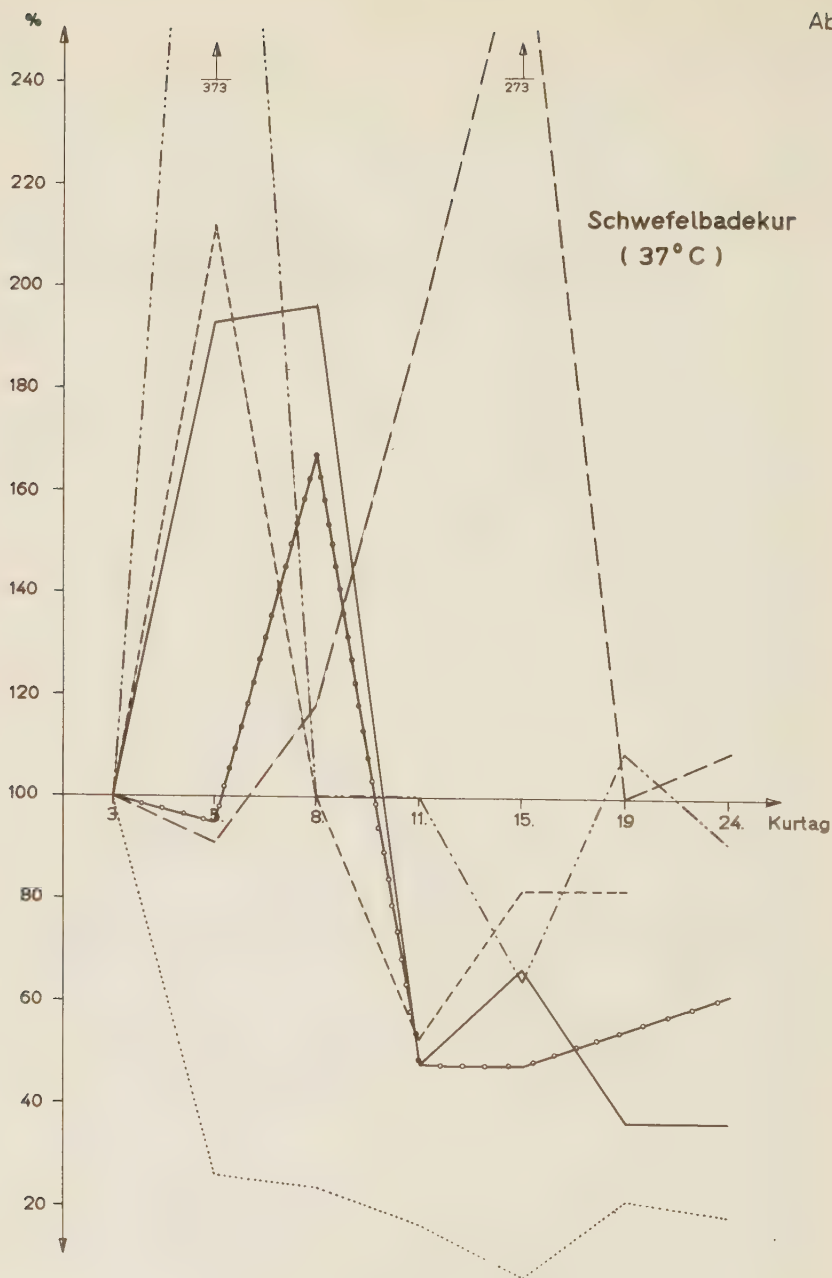
Ordinate : Abweichungen der Plasmahistaminwerte vom Ausgangswert (= 100 %) bei den einzelnen Versuchspersonen.



Ordinate : Abweichungen der Plasmahistaminwerte vom Ausgangswert (= 100 %) bei den einzelnen Versuchspersonen .



Ordinate: Abweichungen der Plasmahistaminwerte vom Ausgangswert (= 100 %) bei den einzelnen Versuchspersonen.



Ordinate: Abweichungen der Plasmahistaminwerte vom Ausgangswert ($\approx 100\%$) bei den einzelnen Versuchspersonen.

Herrn Prof. Dr. Schmidt-Kessen danke ich verbindlichst für die Überlassung des Themas und für viele wertvolle Ratschläge während der Durchführung der Experimente und der Abfassung der Arbeit.

Dank der Hilfe von Herrn Prof. Dr. Hahn und seinen Mitarbeitern, Herrn Dr. Giertz und Herrn Dr. Schmutzler, konnte ich mich im Pharmakologischen Institut in die Histaminbestimmungsmethode einarbeiten.

Herrn Prof Dr. Göpfert möchte ich dafür Dank sagen, dass er mir einen Arbeitsplatz im Balneologischen Institut zur Verfügung stellte.

Die Untersuchungen in Bad Nenndorf ermöglichte freundlicherweise Herr Dr. Evers.

Herrn Direktor Nestler danke ich für die Übersendung der Bad Wimpfener Sole.

Abschliessend möchte ich auch den Angestellten der verschiedensten Institute meinen Dank für ihre stete Hilfsbereitschaft aussprechen.

Lebenslauf

Am 30. Mai 1938 wurde ich als Tochter des Bergassessors a.D. Hans Backhaus und seiner Frau Ruth, geb. Deichmann, in Barsinghausen geboren.

Im Februar 1958 legte ich an der Sophien-
schule in Hannover die Reifeprüfung ab.

Während der fünf vorklinischen Semester studierte ich Zahnheilkunde in Tübingen. Nachdem ich dort am 24.10.1960 die zahnärztliche Vorprüfung bestanden hatte, setzte ich das Studium in München fort. Ab Sommersemester 1961 war ich an der Universität in Freiburg immatrikuliert. Am 15.8. 1963 legte ich dort das zahnmedizinische Staatsexamen ab und erhielt die Bestallung als Zahnärztin. Meine Ausbildung zur Fachzahnärztin für Kieferorthopädie begann ich am 1.4.1964 in der Kieferorthopädischen Abteilung der Universitätsklinik und -Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Hamburg.

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143